

**DIE SPONTANE UND DIE STRAHLENINDUZIERTEN
HYPEROSTOSIS DER MAUS
- EIN MODELL DES MORBUS PAGET DES MENSCHEN ?**

Disbui. München
1989

Helga Katharina Pasch

1989

Aus dem Institut für Pathologie der Gesellschaft für
Strahlen- und Umweltforschung mbH München
Direktor: Prof. Dr. W. Gössner

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. A. Luz

vorgelegt über den
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. W. Hermanns

DIE SPONTANE UND DIE STRAHLENINDUZIERTE HYPEROSTOSIS DER MAUS
- EIN MODELL DES MORBUS PAGET DES MENSCHEN ?

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Helga Katharina Pasch
aus
Aldekerk

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse
Referent:	Univ.-Prof. Dr. W. Hermanns
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. K. Tempel

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
2. Literatur zum Morbus Paget	5
3. Material und Methode	12
4. Ergebnisse	
4.1. Die spontan auftretende Hyperostosis bei den verschiedenen Mäusestämmen	23
4.1.1. Morphologisches Bild bei der weiblichen Maus	23
4.1.1.1. Röntgendiagnostik	23
4.1.1.2. Charakteristischer histologischer Befund	27
4.1.1.3. Klassifizierung des histologischen Bildes der Hyperostosis	46
4.1.2. Quantitative Morphologie	
4.1.2.1. Untersuchung von Fällen mit ausgedehnter Hyperostosis	53
4.1.2.2. Altersabhängige Veränderungen	69
4.1.3. Vergleich der Hyperostosis bei den einzelnen Mäusestämmen (zusammenfassend)	90
4.1.4. Beziehung zwischen Hyperostosis-Vorkommen im Skelett und Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum	92
4.2. Spontanes Vorkommen ähnlicher Veränderungen bei männlichen Mäusen (NMRI, C3Hx101/F1, CBA)	94
4.3. Vergleich der Hyperostosis mit ähnlichen Veränderungen nach Inkorporation von osteotropen Radionukliden	99
4.3.1. Morphologische Befunde bei weibl. NMRI-Mäusen nach Inkorporation von Thorium und Actinium mit niedriger Aktivität	99
4.3.1.1. Erscheinungen im Röntgenbild und Altersabhängigkeit	99
4.3.1.2. Histologischer Befund	104
4.3.1.3. Altersassoziation des histologischen Befundes	106
4.3.2. Morphologische Befunde nach wiederholter Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 µCi/kg alle 3,5 Tage (=1332 KBq) Versuchsbeginn mit vier Wochen	115
4.3.2.1. Weibliche C3Hx101/F1-Tiere	115
4.3.2.2. Männliche C3Hx101/F1-Tiere	120
5. Diskussion	127
5.1. Lichtmikroskopischer Befund	127
5.2. Genetischer Aspekt	129
5.3. Manifestationsalter	132
5.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede	132
5.5. Ultrastruktur der Läsionen	133
5.6. Erörterung der Pathogenese	138

5.7.	Vergleich von Hyperostosis und Morbus Paget	150
5.8.	Einfluß osteotroper Radionuklide auf die Hyperostosis	160
5.9.	Beziehung zwischen Hyperostosis und Osteosarkomen	164
6.	Zusammenfassung	169
7.	Summary	171
8.	Literaturverzeichnis	173
9.	Anhang Literaturtabelle zur Hyperostosis	185

Abkürzungsverzeichnis

HWS	= Halswirbelsäule
BWSo	= obere Brustwirbelsäule
BWSu	= untere Brustwirbelsäule
LWS	= Lendenwirbelsäule
WS	= Wirbelsäule
PS	= Processus spinosus
E	= Epiphyse
M	= Metaphyse
D	= Diaphyse
R	= ruhend
VR	= vorwiegend ruhend
VZ	= vorwiegend zellig
Z	= reinzellig
o.B.	= ohne Befund
rER	= rauhes Endoplasmatisches Retikulum



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0056

1. Einleitung

Im fortgeschrittenen Alter zeigt das Skelett verschiedener Mäusestämme einen herdförmigen Knochenabbau und Knochenanbau mit monostischer oder polyostischer Manifestierung.

Dieses Phänomen wurde gelegentlich bei systematischer Untersuchung des Skeletts aufgrund anderer Problemstellungen beschrieben.

Eine Literaturübersicht gibt Luz (1980), Ergänzungen hierzu finden sich in der Literaturtabelle im Anhang dieser Arbeit. Ein einheitlicher Terminus fehlt bislang, es wurden verschiedene deskriptive Bezeichnungen für diese Knochenveränderungen verwendet (siehe Tabelle 1 Seite 2).

Die mögliche Identität der beschriebenen Krankheitsbilder bleibt offen. Eine vergleichende Gegenüberstellung mit den hier gefundenen Veränderungen soll mögliche Ähnlichkeiten bzw. Abweichungen aufzeigen.

Für die hier beschriebene Skeletterkrankung wurde der Begriff "Hyperostosis" von Cottier (1961) übernommen, der ähnliche morphologische Erscheinungen im Skelett weiblicher Schweizer Albinomäuse als "generalisierte Hyperostosis interna" bezeichnete (siehe Tabelle 1).

Neben dem Altersfaktor wurden von einigen Autoren geschlechtsspezifische Unterschiede hervorgehoben und z.T. eine hormonelle Dysfunktion als mögliche Ätiologie vermutet (Cottier 1961; Sass u. Montali 1980)

W. Gössner (zit. nach Luz 1980) sah vor allem in der zellreichen sogenannten "heißen" Phase der Skelettveränderungen bei den hiesigen Mäusen formal gewisse Ähnlichkeiten zu der Ostitis deformans Paget des Menschen.

In der folgenden Arbeit soll daher der Modellcharakter der Hyperostosis für den Morbus Paget untersucht werden.

Tab.1 Bezeichnungen für Hyperostosis-ähnliche
Veränderungen in der Literatur (* siehe Text)

Autor	Bezeichnung	Mäusestamm
Miller et al 1943	quiescent bone hyperplasia	NBT
Cottier 1961, Cottier et al 1964	generalisierte Hyperostosis interna	Swiss
Finkel et al 1969	monostic osteoblastic- resorptive lesions	CF1
Silberberg u. Silberberg 1971	spontane fibröse Osteitis	C57, C3H CBA
Vaughan 1973	bone dyscrasia	CF1
Loutit, Corp, Adran 1976	simple osteosclerosis	CF1, .C3H/H
Gössner et al 1976	Osteodysplasie	NMRI*
Luz 1980	Osteodysplasie	NMRI*, C3Hx101/F1*
Sass u. Montali 1980	spontaneous fibro-osseous lesions	B6C3F1
Luz et al 1982	Osteodysplasie	BALB/C, CBA*
Yamasaki u. Itakura 1985	osteosclerosis	ICR

Beim Morbus Paget korreliert die Aktivität der Erkrankung und die Ausbreitung über das Skelett mit der Höhe der alkalischen Serumphosphatase sowie der Hydroxyprolinausscheidung über den Urin (siehe Revell 1986).

Beim Morbus Paget wird die alkalische Serumphosphatase daher allgemein als brauchbarer Indikator in der Diagnostik akzeptiert.

In ähnlicher Weise lassen die Umbauvorgänge im Mäuseskelett einen Anstieg dieses Enzyms erwarten.

1974 wies Rebel erstmals virusähnliche Einschlüsse in Osteoklasten beim Morbus Paget nach (Baslé et al 1987). Zahlreiche folgende Untersuchungen bestätigten seine Beobachtungen und rückten eine virale Ätiologie des Morbus Paget im Sinne einer slow virus infection in den Vordergrund.

Knochenveränderungen nach Virusinfektion sind bekannt bei:

- infektiöser Hepatitis
- caniner Staupe
- feline Herpesvirusinfektion
- feline virusbedingter Leukämie

Osteosklerotische Veränderungen in der Metaphyse werden bei Infektionen mit dem Staupevirus und feline Leukämievirus gesehen (siehe Jubb et al 1985).

Über das Vorkommen von Virus C-Typ-Partikel in Knochenzellen von unbehandelten Mäusen wurde berichtet (Marquart 1979). Eine Korrelation der hier vorliegenden Läsionen mit dem Auftreten von Viruspartikeln im Knochengewebe ist daher ein Gegenstand dieser Studie.

Beim Morbus Paget wird über einen bevorzugten Befall bestimmter Rassen berichtet (Krane 1977; Jaffe 1977). Aufgrund der unterschiedlichen Prädisposition der einzelnen Mäusestämme gegenüber verschiedenen Erkrankungen sollen der genetische Hintergrund durch vergleichende Untersuchung von vier Mäusestämmen (NMRI, C3Hx101/F1, CBA, C57BL) sowie im Hinblick auf den hormonellen Aspekt geschlechtsspezifische Unterschiede berücksichtigt werden.

Durch Inkorporation osteotroper Radionuklide (Radium 226, Plutonium 239) ließen sich bei der CBA-Maus ähnliche Läsionen induzieren (Loutit, Sansom, Carr 1976; Loutit, Corp, Ardran 1976; Humphreys et al 1987).

Es wurden daher auch Versuchstiere nach Inkorporation von osteotropen Radionukliden in die Untersuchung miteinbezogen.

2. Literatur zum Morbus Paget

Im Hinblick auf den Vergleich der Hyperostosis mit dem Morbus Paget soll an dieser Stelle eine kurze Literaturübersicht über den Morbus Paget gegeben werden.

Ausführliche Literaturübersichten über den Morbus Paget geben Jaffe 1977; Krane 1977; Altman u. Singer 1980; Revell 1986; Baron et al 1986; Symposium: Paget's disease of bone 1987.

Unter dem Morbus Paget wird eine asymmetrische monostische bis multilokuläre Erkrankung des Skelettsystems verstanden, die erstmals 1877 von James Paget beschrieben wurde. Die Erkrankung manifestiert sich im mittleren Lebensalter mit einer Inzidenz von 3% bei Personen über 40 Jahren (Schmorl 1932) bzw. über 50 Jahren (Howatson u. Fornasier 1982). Ziegler u. Frank (1988) geben in jüngsten Studien bei deutschen Patienten eine erheblich geringere Befallsrate an.

Einige Autoren (Enderle u. v.Gumpfenberg 1979; Mirra 1987) vermuten in der hereditären Hyperphosphatasie eine Frühform des Morbus Paget. Diese Erkrankung tritt familiär gehäuft auf, weist in der Regel einen autosomal rezessiven Erbgang auf (Enderle u. v.Gumpfenberg 1979) und manifestiert sich bereits mit einem Alter von 3-6 Monaten (Mirra 1987).

Der Morbus Paget tritt sowohl gehäuft familiär wie regional auf, mit Schwerpunkt bei Personen angelsächsischer Abstammung (Mirra 1987). Ausführliche Übersichten geben Krane 1977; Jaffe 1977; Revell 1986.

Die Geschlechtsverteilung ist annähernd ausgewogen (Ziegler u. Frank 1988); z.T. wird eine leichte Bevorzugung des männlichen Geschlechts angegeben (Schmorl 1932; Krane 1977).



Morphologie

Morphologisch ist die Erkrankung durch einen überstürzten Knochenabbau, gefolgt von einem ungeordneten Knochenumbau und -aufbau gekennzeichnet (Enderle u. v.Gumpfenberg 1979). Der neugebildete Knochen ist schlechter belastbar und es kann zu ausgedehnten Skelettdeformationen kommen mit unter anderem typischer "Säbelscheiden"-ähnlicher anteriorkonvexer Verbiegung der Tibia (Jaffe 1977).

Nach Schmorl (1932) treten die Läsionen bevorzugt in Sacrum, Wirbelsäule, Becken, Schädel und den proximalen Femuranteilen auf. Ziegler und Frank (1988) finden Paget-Herde am häufigsten im Becken gefolgt von Femora und Schädelkalotte. Lander und Hadjipavlou (1986) geben eine Häufigkeit von 45% im Becken, 22% in den Vertebrae und 10% in den Femora an.

Röntgenologisch werden initial diskrete Aufhellungsherde mit einer typischen V-förmigen Resorptionsfront oder kleinen flammenförmigen lytischen Läsionen in der Tibia und anderen Röhrenknochen festgestellt. Häufig treten in den gleichen Arealen gemischt lytische und sklerosierende Formen auf mit unregelmäßiger Verbreiterung der Knochen trabekel und der Kortex. Subperiostal angebauter Knochen führt zu einer Vergrößerung des Durchmessers. Nicht selten werden einzelne oder multiple Fissuren/Frakturen auf der Kortexoberfläche des betroffenen Femurs oder der Tibia gesehen (Frame u. Marel 1981).

Das initiale Ereignis ist eine fokale intensive Resorption des bestehenden Knochens verbunden mit dem Auftreten von ungewöhnlich großen Osteoklasten, die in charakteristischer Weise mehr Kerne enthalten, als unter physiologischen oder anderen pathologischen Bedingungen (Baron et al 1986). Der bestehende lamelläre Knochen wird zunächst durch Geflechtknochen und dieser später durch lamellären Knochen ersetzt.

Durch den raschen Wechsel von Knochenresorption und Knochenanbau entsteht die typische Mosaikstruktur des Paget-Knochens (Schmorl 1932). Das Mosaikmuster resultiert aus unregelmäßigen sog. Kitt- oder Zementlinien, die die einzelnen Knochenareale miteinander verbinden. Das normale Fett- und hämatopoetische Knochenmark wird durch lockeres Bindegewebe ersetzt (Krane 1977).

Dieses ist stark vaskularisiert und kann arterio-venöse Anastomosen enthalten (Schulz 1980).

Die Erkrankung beginnt gewöhnlich in umschriebenen Arealen eines einzelnen Knochens und kann langsam über mehrere Jahre fortschreiten und sich über weitere Skelettregionen ausbreiten (Milgram 1977).

Abhängig von der Umbauphase zeigen die einzelnen Läsionen ein charakteristisches morphologisches Bild, das als Grundlage für verschiedene dynamische Klassifikationen diente (Milgram 1977; Krane 1977; Anderson u. Dehner 1976; Lander u. Hadjipavlou 1986). Wenngleich die Bezeichnungen unterschiedlich gewählt sind, stimmt der vermutete Krankheitsablauf bei den einzelnen Autoren überein.

Krane (1977) unterscheidet eine 1) osteolytische bzw. destruktive Phase mit intensiver osteoklastärer Resorption des Knochens. Diese Phase geht schließlich in die 2) gemischte Phase über mit gleicherweise Ab- und Anbau von Knochengewebe. Bei der 3) osteoblastischen bzw. sklerotischen Phase kommt es zu einer Abnahme der osteoklastären Aktivität und Zunahme des lamellären Knochens pro Volumeneinheit. Diese 3. Phase wird von Milgram (1977) als inaktives Stadium bezeichnet, das mit einer Regression der Markfibrose verbunden ist. In der Markhöhle wird wieder Fettmark und hämatopoetisches Gewebe sichtbar, die ausgeweiteten Blutgefäße werden zunehmend in ihrer Größe reduziert (Jaffe 1977).

Die Stadien des An- und Umbaus variieren häufig an den unterschiedlichen Stellen beim gleichen Patienten, was die Variation der Erkrankung jedes einzelnen Knochens reflektiert (Lander u. Hadjipavlou 1986).

Nach Milgram (1977) und Jaffe (1977) neigt die Erkrankung zur spontanen Heilung, wobei die Sklerosierung als Heilungsprozeß angesehen wird. Maldaque und Malghem (1987) stellen die fehlende Aktivität in sklerotischen Läsionen jedoch in Frage. Sie halten es für wahrscheinlich, daß in diesen Läsionen die Knochenbildung die Knochenresorption überholt und die Erkrankung ein Fließgleichgewicht erreicht hat, weshalb sie den Terminus "chronisch" für geeigneter halten als "inaktiv" oder "ausgebrannt".

Demgegenüber wiesen Lander und Hadjipavlou (1986) mit Hilfe der Skelettszintigraphie unter Verwendung von ^{99m}Tc -Polyphosphat in osteolytischen, gemischten und osteoplastischen Paget-Herden eine erhöhte szintigraphische Aktivität nach, während die osteosklerotische Umbauphase mit einer normalen oder verminderten szintigraphischen Aktivität verbunden war. Nach Meinung der genannten Autoren stimmt die osteosklerotische Phase mit Milgram's inaktiver Phase überein.

Metabolische Aspekte

Die erhöhte osteoblastische Aktivität mit verstärktem Knochenanbau führt zu einem deutlichen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum (Krane 1977). Gleichzeitig spiegelt sich der erhöhte Umsatz der Knochenmatrix in einer vermehrten Ausscheidung von Kollagenabbauprodukten (Oligopeptide des Hydroxyprolins, Hydroxylysin und Hydroxyglycoside) sowie Produkten der Kollagensynthese wieder. Erhöhte zirkulatorische Werte von Prokollagen-Fragmenten reflektieren sowohl eine erhöhte Synthese von Typ-I-Kollagen (Knochenmatrix) wie Typ-III-Kollagen (Markfibrose) (Wilder-Smith et al 1987).

Sowohl die alkalische Phosphatase im Serum wie die Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin korrelieren mit der Aktivität der Erkrankung sowie mit der Ausbreitung über das Skelett (Krane 1977). Bei Veränderungen des Schädels fand Krane (1977) höhere alkalische Phosphatasewerte als erwartet; bei Läsionen im Becken dagegen geringere Enzymwerte im Serum.

Im allgemeinen zeigen die Werte über Jahre einen milden Aufwärtstrend und tendieren dazu, bei jedem Einzelnen ein charakteristisches Plateau zu erreichen (Krane 1977).

Die Serumkonzentrationen von Kalzium, anorganischem Phosphor sowie Parathormon zeigen dagegen keinerlei Abweichungen (Krane 1977).

Begleitende Befunde

Strickberger et al (1987) beobachteten bei Paget-Patienten kardiovaskuläre Manifestationen mit erhöhtem kardialem Output, Arterienverkalkungen, intraventrikuläre septale Kalzifikationen proportional zur Ausbreitung der Erkrankung. Weiterhin wird über das Vorkommen von Arthritis berichtet (Hadjipavlou et al 1986). Dagegen tritt eine lumbale Spondylose bei Paget-Patienten nicht vermehrt auf (Guyer u. Shepherd 1980).

Krane (1977) gibt eine umfassende Übersicht über weitere klinische Manifestationen. Siehe hierzu auch Jaffe 1977; Revell 1986.

Ätiologie

Als mögliche Ursachen diskutieren Singer u. Mills (1977):

- entzündliche Prozesse
- angeborene Störung der Bindegewebsbiosynthese
- hormonelle Dysfunktion
- Autoimmunerkrankung
- Gefäßerkrankung
- neoplastische Erkrankungen

Seit der Entdeckung Nukleokapsid-ähnlicher Einschlüsse in den Osteoklasten beim Morbus Paget wird heute eine virale Ätiologie des Morbus Paget angenommen im Sinne einer slow virus infection.

Mit Hilfe ultramikroskopischer Untersuchungen (Rebel et al 1976, 1980; Mills 1976; Mills u. Singer 1976; Singer u. Mills 1977; Schulz et al 1977; Gherhardi et al 1980; Howatson u. Fornasier 1982; Harvey et al 1982) sowie immunhistochemischen Methoden unter Verwendung monoklonaler und spezifischer polyklonaler Antikörper (Baslé et al 1985, 1987; Mills et al 1981, 1985; Mills u. Singer 1987) ließ sich das Virus der Familie der Paramyxoviridae zuordnen. Es werden sowohl Infektionen mit Masernviren (Mills 1976; Singer u. Mills 1977; Harvey et al 1982) als auch mit Respiratory Syncytial Viren (RSV) (Howatson u. Fornasier 1982) diskutiert, wobei Mills u. Singer (1987) Antigene von beiden Viren in denselben Osteoklasten nachweisen und eine Kreuzreaktion ausschließen konnten.

Während andere Autoren virusähnliche Einschlüsse ausschließlich in Osteoklasten fanden, wiesen Baslé et al (1986) mit einer radiomarkierten DNA-Probe Masernvirus-Sequenzen außer in Osteoklasten auch in Osteoblasten, Osteozyten und endostalen Zellen nach.

Über paramyxovirusähnliche intranukleäre und intrazytoplasmatische Einschlüsse wird auch in Riesenzelltumoren des Knochens berichtet (Abelanet et al 1986).

Kanis (in Baron et al 1986) schließt eine mögliche Infektion der Paget-Patienten mit caninem Staupevirus als primäres infektiöses Agens nicht aus. Das Staupevirus ist antigenverwandt mit dem Masernvirus, beide gehören zu den Morbilliviren (Rolle u. Mayr 1978). Bislang wurde ein Budding von intakten Virionen bei den Osteoklasten nicht gesehen, weshalb Mills (in Baron et al 1986) eine Kaskade von lokalen Immunantworten bei dem Krankheitsbild vermutet. RSV- und Masernviren sind beide RNA-Viren. Von den RNA-Viren ist bekannt, daß sie schneller mutieren als DNA-Viren. Eine synergistische Aktion von beiden "inkompletten Slow Viren" ist ebenso möglich wie die Existenz einer einzelnen RNA-Virus-Mutante, die die antigenen Determinanten sowohl der RSV- wie der Masernvirusgruppe enthält (siehe Mirra 1987).

Auftreten Paget-ähnlicher Erkrankungen bei anderen Tieren

Bei einigen Terrierrassen wird eine vermutlich hereditäre Knochenhyperplasie gesehen, die als Osteopathia craniomandibularis hypertrophicans deformans bezeichnet wird. Periostale Zubildungen führen zu Umfangsvermehrungen vor allem im Unterkiefer und seltener an Occipitale, Bulla tympanica, Parietale und Temporale und gehen mit Atrophie der Kaumuskulatur, Kiefersperrre, Schmerzhaftigkeit und Fieber einher. Abgesehen von der Mosaikstruktur des neugebildeten Knochengewebes halten Jubb et al (1985) jeden weiteren Vergleich mit dem Morbus Paget für ungerechtfertigt.

Einige Autoren fanden bei Affen in Gefangenschaft Knochenläsionen, die Ähnlichkeiten zum Morbus Paget aufwiesen. Jaffe (1977) stellt die Untersuchungsergebnisse jedoch in Frage und führt die Veränderungen bei den einzelnen Fällen auf eine Osteodystrophie, zu der Affen vermutlich neigen, auf eine diätetisch bedingte Osteomalazie sowie auf Phosphor-, Arsen- und Bleivergiftungen zurück.

3. Material und Methode

Untersucht wurden histologische Präparate von Skelettabschnitten verschiedener Mäusestämme, die in der Zeit von 1976 bis 1986 im Institut für Pathologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung München-Neuherberg angefertigt wurden.

Versuchstiere:

Die Mäuse wurden in der Abteilung Tierzucht und Tierhaltung des Instituts für Biologie frei von spezifisch pathogenen Keimen gezüchtet und gehalten. Bei einem Käfigbesatz von 5 Tieren und Haltung unter künstlichem Lichtrythmus erhielten die Mäuse Altromin-Standard-Diät und Trinkwasser ad libitum

Radionuklidapplikation und Dosimetrie

Bei den Versuchstieren wurden die Radionuklide intraperitoneal in isotonischer Lösung injiziert, mit einem Injektionsvolumen von 0,01 ml/g. Die in den ausgewerteten Versuchen verwendeten Radionuklide sowie deren Eigenschaften sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tab.2 Eigenschaften der verwendeten Radionuklide bei Einzelinjektion im Alter von 3-4 Wochen (mittlere Skelettdosis bezogen auf 1 $\mu\text{Ci/kg}$ = 37 KBq) (Angaben nach Müller et al 1978)

Radionuklid	Halbwertszeit	mittlere Skelettdosis	Strahler	Volumen/ Oberfl.-Sucher
Ra 224	3,64 Tage	0,3 Gy	alpha-	Volumensucher
Th 227	18,7 Tage	2 Gy	alpha-	Oberfl.-Sucher
Ac 227	22 Jahre	1,29 Gy*	beta-	Oberfl.-Sucher

* bezogen auf 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ (= 1,85 KBq) und 600 Tage nach Injektion (Luz et al 1979)

Beim RKV/RKVS-Versuch (siehe Tabelle 3c) wurde Radium 224 wiederholt im Abstand von 3,5 Tagen injiziert, d.h. etwa im Abstand der Halbwertszeit. Bei einer Gesamtdosis von 36 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 (= 1332 KBq) beträgt hier die mittlere Skelettdosis 10,8 Gy.

Actinium ist das Mutternuklid von Thorium 227 (Luz et al 1979). Bei der in Tabelle 2 aufgeführten Unterscheidung zwischen Volumensucher und Oberflächensucher sei angemerkt, daß Thorium 227 als Tochternuklid den Volumensucher Radium 223 mit einer Halbwertszeit von 11,7 Tagen hat (Müller 1971). Darüberhinaus gibt das kurzlebige Radionuklid 224 eine große Fraktion seiner Energie an die Knochenoberfläche ab, bevor es in den mineralisierten Knochen eintritt (Müller et al 1978).

Material:

Die durchgeführten Versuche dienten verschiedenen Fragestellungen. Das größte Material stammt aus Versuchen zur Induktion von Knochentumoren nach Inkorporation osteotroper Radionuklide.

1) Histologische Präparate

Die lichtmikroskopische Untersuchung des Skeletts erfolgte an Hämalaun-Eosin gefärbten Paraffinschnitten (Fixierung in 10%igem Formalin, Entkalkung in EDTA) aus verschiedenen Versuchen bei den Mäusestämmen NMRI, C3Hx101/F1, CBA und C57BL, wobei jeweils beide Geschlechter berücksichtigt wurden, sowie zwischen unbehandelten Kontrollmäusen und Versuchstieren nach Inkorporation von Radionukliden in niedriger Dosierung unterschieden wurde.

Die Anzahl histologischer Präparate bei den einzelnen Versuchsgruppen ist der Übersicht (Tabelle 3a-c) zu entnehmen.

Tab.3a Übersicht über Anzahl histologischer Präparate bei den einzelnen Versuchsgruppen
(unbehandelte Kontrolltiere)

Stamm	♀/♂	Versuch	Alter (Mon)	Anzahl Tiere	histologisch untersuchte Skelettabschnitte								
					HWS	BWS	LWS	Sacrum	Humerus	Femur	Tibia	Ilium	Sternum
NMRI	♀	TWB-KO	6-34	50	45	45	50	45	90	93	93	2	
		M10	10-28	76	9	76	76	9	85	85	18		
	♂	M 9	1-28	123		123	123	1	123	123	2	1	4
C3Hx101/F1	♀	RKVS-E	16-29	15	15	15	15	15	30	18	18	15	
		RKVS-G	15-28	35	34	35	35	34	68	38	36	35	1
		RKV-KO	2-24	38	27	27	32	27	54	54	54	27	6
	♂	RKVS-A	16-30	33	32	33	33	32	64	65	64	32	
		RKVS-C	16-34	27	27	27	27	27	54	34	34	27	
		RKV-KO	2-25	35	27	27	27	27	54	54	54	27	8

Tab.3b Übersicht über Anzahl histologischer Präparate bei den einzelnen Versuchsgruppen
(unbehandelte Kontrolltiere)

Stamm	♀/♂	Versuch	Alter (Mon)	Anzahl Tiere	histologisch untersuchte Skelettabschnitte									
					HWS	BWS	LWS	Sacrum	Humerus	Femur	Tibia	Ilium	Sternum	
CBA	♀	M 6 *	12-28	96		96				96	96	98		2
		CDA *	8-20	49	49	49	49	49		98	98			
		CDB	19-39	25		3	20	1		3	10	2		2
	♂	M5	12-28	69		69	69			69	69			
C57BL	♀	M13	12-28	62	2	62	62	2		62	62	5		7
		M13V	20-35	31	4	6	31			31	31			1
		TMC-KO	14-32	45		4	45			10	10	36		

* Bei den Versuchsgruppen M6 und CDA waren die Mäuse zum Tötungszeitpunkt klinisch gesund.
Beim CDA- Versuch erfolgte die Auswahl der Mäuse für die Stichprobe nach dem Zufallsprinzip..

Tab. 3c Übersicht über histologische Präparate bei den einzelnen Versuchsgruppen

Stamm	♀/♂	Versuch	Alter (Mon)	Anzahl Tiere	histologisch untersuchte Skelettabschnitte								
					HWS	BWS	LWS	Sacrum	Humerus	Femur	Tibia	Ilium	Sternum
NMRI	♀	TWB-0,5	4-34	100	76	79	100	76	157	172	172	185	48
		TWB-A	3-26	97	63	78	97	71	126	167	166	133	52
C3Hx101/F1	♀	RKV-36	2-11	31	18	23	21	19	34	34	34	34	
		RKVS-36H	11-16	26	26	26	26	26	52	52	52	52	
		RKVS-36F	8-16	16	14	16	16	14	28	28	28	28	
	♂	RKVS-B	3-19	27	25	25	25	25	29	29	29	31	
		RKV-36	2-11	22	22	22	22	44	44	44	44	44	
		RKVS-D	13-21	30	30	30	30	60	60	60	60	60	

TWB-0,5 = 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 i.p. (= 18,5 KBq)
 TWB-A = 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 i.p. (= 1,85 KBq)
 RKV/RKVS = 72 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 alle 3,5 Tage; Versuchsbeginn mit Alter von 4 Wochen
 entspricht einer Gesamtdosis von 36 $\mu\text{Ci/kg}$ bzw. 1332 KBq Ra 224

Zum Nachweis von Osteoid in den Hyperostosisläsionen wurden mit Hilfe des Röntgenbildes 20 Fälle aus laufenden Versuchen ausgewählt, bei denen z.T. Lendenwirbelkörper, z.T. Röhrenknochen entnommen und nach Fixieren in 10%igem Formalin unentkalkt in Methylmethacrylat (nach Burkhardt 1970) eingebettet wurden. Die Methacrylatschnitte wurden nach Ladewig und Goldner gefärbt.

2) Neben den histologischen Präparaten wurden Röntgenbilder vom Mäuseskelett ausgewertet, die routinemäßig von sämtlichen Versuchstieren angefertigt werden.

Zusätzlich zu den auch histologisch ausgewerteten Versuchsgruppen wurde das Skelett weiterer weiblicher NMRI-Mäuse nach Radionuklidinkorporation ausschließlich anhand des Röntgenbildes beurteilt. Das Kriterium war eine grobfleckig oder bei schwächerer Ausprägung eine fleckig gezeichnete Lendenwirbelsäule; bei Mitbeteiligung weiterer Skelettabschnitte, insbesondere der Röhrenknochen, wurde das gesamte Skelett als grobfleckig bzw. fleckig beurteilt. Die Häufigkeit der grobfleckigen bzw. fleckigen Lendenwirbelsäule und des fleckigen bzw. grobfleckigen Skeletts im Röntgenbild unter Berücksichtigung des Alters der Versuchstiere wurde mit der Häufigkeit ähnlicher Veränderungen im Röntgenbild bei unbehandelten Kontrolltieren verglichen. Es wurden folgende Versuche ausgewertet: (siehe Tabelle 4)

Tab.4 Übersicht über ausschließlich röntgenologisch ausgewertete Versuche

Versuchs- bezeichnung	Dosierung u. Art der Radionuklide	Anzahl Tiere
TWE - KO TWC - KO TWB - KO TL 12 A TL 12 J	Kontrolltiere	249
TWE 0,5 ¹ TWB 0,5 ² TWC 0,5 ³	0,5 µCi/kg Th 227 (= 18,5 KBq)	199
TWE A TWC A	0,05 µCi/kg Ac 227 (= 1,85 KBq)	100
TL 12 J ⁴ TL 12 A ⁵	1 µCi/kg Th 227 (= 37 KBq)	173
TWC A 0,5 TWE A 0,5	0,5 µCi/kg Th 227 + 0,05 µCi/kg Ac 227	103

Injektion im Alter von:

1) 12 Wochen

2) 4 Wochen

3) 8 Wochen

4) 1 Monat

5) 12 Monaten

3) Gewinnung und Behandlung von Gewebeproben für die elektronenmikroskopische Untersuchung:

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung der Hyperostosis der Maus wurden 1-2 Lendenwirbelkörper von 2-3 Jahre alten weiblichen NMRI-Mäusen aus laufenden Versuchen entnommen. Die Probenentnahme bei der routinemäßigen Sektion erfolgte aufgrund charakteristischer Veränderungen im Röntgenbild. Als Tiermaterial dienten unbehandelte Kontrolltiere sowie Versuchstiere nach Verabreichung von Radionukliden in niedriger Dosierung. Unmittelbar nach der Entnahme wurden die Wirbelkörper in einem 3%igen Glutaraldehyd-Na-Cacodylatpuffergemisch als Fixationsmedium verbracht. Nach einer Mindesteinwirkzeit von 3 Stunden wurden die Wirbel durch parallele Schnitte zur Gelenkfläche in drei Würfel von ca 1 mm Kantenlänge geteilt und nach üblichen Methoden in einem niederviskösen Epongemisch eingebettet. An einem Ultracut E Mikrotom wurden Semidünnschnitte hergestellt, an Hand derer jeweils 5 typische Fälle mit vorwiegend ossifizierender, sowie vorwiegend zelliger Hyperostosis bei bestrahlten Tieren sowie bei Kontrolltieren ausgewählt wurden.

Von diesen Stichproben wurden Ultradünnschnitte hergestellt, diese auf befilmte Ringe aufgezogen und mit Uranylazetat und Bleizitrat kontrastiert.

Die Auswertung erfolgte an einem Zeiss EM 10/CR Elektronenmikroskop bei 60 KV.

Die Tiere nach Radionuklidinkorporation stammen aus folgenden Versuchen:

Versuch	Versuchsdurchführung
AR 0,5	0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 i.p. im Alter von 12 Wochen
AR A	0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 i.p. im Alter von 10 Wochen
AR A0,5	0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 i.p. im Alter von 10 Wochen und 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 i.p. im Alter von 12 Wochen
RGA 0,5	0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 i.p. im Alter von 4 Wochen
RKC 0,5	72 x 0,007 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 i.p. = 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$

4) Aktivitäts-Bestimmung der Alkalischen Phosphatase im Serum

Für die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase-Aktivität wurde bei 39 unbehandelten weiblichen 15 bis 34 Monate alten NMRI-Mäusen aus laufenden Versuchen bei der Routinesektion Blut aus der Vena cava caudalis entnommen und die Enzymaktivität im Serum nach Mössner et al (1980) bestimmt.

Hierzu wurden 20 μl des Serums mit 180 μl jeweils frisch angesetzter Puffer/ Substrat-Lösung vermischt.

Puffer/ Substrat-Lösung:

1,0 M Diäthanolamin/HCl - Puffer, pH= 9,8

0,5 mM MgCl_2

15 mM p-Nitrophenylphosphat

Als Standard dienten Serienverdünnungen von gereinigter Alkalischer Phosphatase (Typ VII NLA, Sigma).

Der Versuchsansatz wurde in ELISA Microtiter Platten verbracht und die Extinktionen bei Raumtemperatur in einem SLT 210.2 ELISA reader (Salzburg Electronic Industries) bei 404.7 nm unmittelbar nach Substratzugabe gemessen.

Die Extinktionen der Enzymverdünnungsreihen dienten als Eichkurve für die Testseren.

Als Enzymaktivitäten wurden die Angaben der Herstellerfirma Sigma zugrunde gelegt, die bei obengenanntem Versuchsansatz von einer Aktivität von 1700 units/mg Protein bei pH 9,8 und 37°C ausgehen. Nach ihrer Definition hydrolysiert 1 unit 1,0 µmol p-Nitrophenylphosphat zu p-Nitrophenol und anorganischem Phosphat pro Minute bei pH 9,8 und 37°C.

Abweichend hiervon erfolgte die Messung der Extinktion bei Raumtemperatur.

Reaktion:



Als Kontrollen wurden die Enzymaktivitäten von 12 Monate alten weiblichen unbehandelten NMRI-Mäusen herangezogen.

Die 36 Kontrolltiere wiesen bei der Sektion keine pathologischen Veränderungen auf. Für den Ausschluß von Skeletterkrankungen wurden von jedem Tier Röntgenaufnahmen angefertigt. Für die lichtmikroskopische Untersuchung des Skeletts wurden von 8 der insgesamt 36 Kontrolltiere jeweils serienmäßig Mandibula, Kalotte, HWS, BWS, LWS, Sacrum sowie beidseits Ilium, Kniegelenk und Humerus geschnitten und wie oben beschrieben weiterbehandelt. Von weiteren 28 Mäusen wurden histologische Präparate von der LWS angefertigt.

Vorgehensweise bei der histologischen Auswertung

Für die grob-quantitative Auswertung der Hyperostosisläsionen im Wirbelsäulenbereich wurden nur solche Wirbelkörper berücksichtigt, die mindestens zur Hälfte im Schnitt getroffen waren. Wirbelbögen und Processus spinosi wurden zur Beschreibung des morphologischen Bildes mit herangezogen.

Femur und Tibia wurden in der Regel im Kniegelenk geschnitten. Demzufolge wurde die distale Hälfte des Femurs und die proximale Hälfte der Tibia ausgewertet.

Zur Beurteilung des Verteilungsmusters wurde der untersuchte Ausschnitt nochmal in vier Abschnitte unterteilt, die mit Ausnahme der Epiphyse gleich groß sind. Da die einzelnen Abschnitte nicht mit gleicher Häufigkeit im Präparat getroffen waren, mußten sie, um sie dennoch miteinander vergleichen zu können, getrennt ausgewertet werden.

Die vier Abschnitte sind:

Epiphyse: Sie reicht vom Gelenkknorpel bis zur Epiphysenfuge.

Metaphyse: Die Metaphyse beginnt unmittelbar distal der letzten intakten transversalen Septen am Boden der Knorpelzellsäulen. Die distale Begrenzung erfolgte willkürlich durch den Ausschnitt der Lupenvergrößerung des Mikroskopes.

Diaphyse und distale Diaphyse: Die Ausdehnung dieser Bereiche wurde ebenfalls mit der Lupenvergrößerung des Mikroskopes festgelegt.

Auf diese Weise wurde weitgehend ein einheitlicher Maßstab eingehalten und die Möglichkeit geschaffen, die einzelnen Regionen der Röhrenknochen miteinander zu vergleichen.

Die Größe der Läsionen wurde in der Lupenvergrößerung grob geschätzt, dabei bedeuten:

Grad: + die Läsionen nehmen deutlich das Profil des Knochens ein

+ / ++ ca ein Viertel des Knochenprofils betroffen

++ ausgedehnte Läsionen, wobei weniger als die Hälfte des Knochens betroffen ist

+++ ausgedehnte Läsionen, wobei über die Hälfte des Knochens betroffen ist

Statistische Auswertung

Die Signifikanz von Unterschieden zweier Gruppen wurde mit dem exakten Test nach Fisher, bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase-Aktivität mittels t-Test ermittelt.

Es wurden nur Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ berücksichtigt.

4. Ergebnisse

4.1. Die spontan auftretende Hyperostosis bei den verschiedenen Mäusestämmen

4.1.1. Morphologisches Bild bei der weiblichen Maus

4.1.1.1. Röntgendiagnostik

Die Adspektion der Maus liefert keine Hinweise auf morphologische oder funktionelle Störungen des Skelettsystems. Die Skeletterkrankung wird z.T. röntgenologisch, vielfach erst im histologischen Präparat erkannt.

Röntgenologisch feststellbare Veränderungen betreffen in erster Linie die gesamte Wirbelsäule sowie Femur und Tibia. Das Röntgenbild weist Stamm-spezifische Unterschiede auf.

Bei der NMRI-Maus nimmt die Wirbelsäule bei fortgeschrittenen Fällen durch unregelmäßige Verdichtungszone in den einzelnen Wirbelkörpern einen fleckigen Charakter im Röntgenbild an (Abb.1 u. Abb.2 Seite 24 u. 25).

Die HWS und obere BWS sind in der Regel gleichmäßig verdichtet, die Trabekelzeichnung verschwunden.

Die fleckige Musterung stellt sich insbesondere in der LWS dar, wobei die Größe der Lendenwirbelkörper das Erkennen der Veränderungen erleichtert.

Von den Röhrenknochen zeigen vor allem der Femur und die Tibia Unregelmäßigkeiten in der Röntgendichte (siehe Abb.32 Seite 64). Unregelmäßige, scharf begrenzte Aufhellungsherde mit diffusem Verteilungsmuster in der z.T. verbreiterten Kortikalis verbunden mit fokalen bis flächenhaften Verdichtungen im Schaftzentrum verleihen dem Röhrenknochen eine fleckige Struktur.

Die Epiphysen weisen eine verminderte Strahlendurchlässigkeit auf.



Abb.1 29 Monate alte weibl. NMRI-Maus (TWB-KO 81/1574)
fleckiges Skelett



Abb.2
27 Monate alte weibl.NMRI-Maus
(TWB-KO 81/1273)
unregelmäßige Verdichtungszone
in den Lendenwirbelkörpern



Abb.3
22 Monate alte C3Hx101/F1-Maus
(RKVS-E 76/346)
unregelmäßige Aufhellungsherde
in den Lendenwirbelkörpern

Während der Femur häufig in seiner gesamten Länge betroffen ist, werden Veränderungen in der Tibia überwiegend in den proximalen zwei Dritteln gesehen.

Der Humerus zeigt ein entsprechendes Erscheinungsbild im Schaftbereich, doch deutlich seltener und in der Regel geringer ausgeprägt.

Die Epiphysen sind unverändert.

In den anderen Skelettregionen werden derartige Unterschiede in der Röntgendichte nur selten gesehen.

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden ist die Wirbelsäule infolge unregelmäßiger Aufhellungsherde in meist sämtlichen Wirbelkörpern transparenter, die Trabekel sind ganz zart dargestellt oder verschwunden. Die fleckige Zeichnung ist im Vergleich zur NMRI-Maus weniger deutlich.

Eine häufig gleichzeitig vorliegende Osteoporose bei den Hybriden erschwert das Erkennen der Hyperostosis im Röntgenbild (Abb.3 Seite 25).

Die Veränderungen in den Röhrenknochen entsprechen denen bei der NMRI-Maus, häufig sind sie aber weniger deutlich ausgeprägt.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Mäusestämmen sind bei den CBA- und C57Bl-Mäusen Aufhellungs- wie Verdichtungsherde auf einzelne Knochen beschränkt.

4.1.1.2. Charakteristischer histologischer Befund

Mit zunehmendem Alter werden bei weiblichen unbehandelten Mäusen zunehmend spindelzellige Proliferate in den Markräumen des Skeletts gesehen. Kennzeichnend für die spindelförmigen Zellen ist ihr zart angefärbtes und gleichmäßig verteiltes Kernchromatin. Kernteilungsfiguren werden nicht gesehen.

Im Elektronenmikroskop stellen sie sich als längliche Zellen dar. Die Zellkerne sind länglich ovoid, z.T. glattrandig, z.T. eingekerbt. Häufig liegt das Heterochromatin als schmales Randchromatin vor. Nicht selten sieht man prominente Nukleoli, z.T. auch zwei in einem Zellkern. Die Weite des perinukleären Raumes kann erheblich differieren. Charakteristisch für die Zellen ist ein schmaler Zytoplasmasaum mit wenig Zellorganellen: Mitochondrien heben sich meist deutlich hervor, während rauhes Endoplasmatisches Retikulum (rER) nur vereinzelt gefunden wird. Daneben sieht man primäre und sekundäre Lysosomen, freie Ribosomen und einen relativ kleinen Golgi-Apparat. Glykogenpartikel können nicht nachgewiesen werden. Häufig haben die Spindelzellen markante Zellfortsätze, die in unterschiedliche Richtungen ausstrahlen, wobei Zellkontakte nicht nachgewiesen werden konnten (siehe Abb.10 Seite 37).

Zwischen den Spindelzellen sind häufig nestförmig Zellen des blutbildenden Knochenmarks eingeschlossen.

Die Spindelzellen liegen verstreut - anscheinend ohne strenge räumliche Anordnung - eingebettet in einer wechselnden Menge zart angefärbten Osteoids, wodurch deutliche Zellabstände geschaffen werden (Abb.4 Seite 35). Die Proliferate werden insbesondere beim NMRI-Stamm von einer fokalen bis generalisierten Zubildung von Knochengewebe begleitet.

Hierbei trennen die zelligen Areale teils schlanke teils plumpe Knochenbälkchen mit zahlreichen unregelmäßigen abgerundeten Ein- u. Ausbuchtungen. Die Knochenneubildung erfolgt vom Endost aus. Häufig ist der neugebildete Knochen nicht vom älteren Knochen unterscheidbar. Er zeigt eine lamelläre Struktur, die sich bei Polarisation des einfallenden Lichtes darstellen läßt (Abb.5 u.6 Seite 35). In sklerosierten Läsionen ist der Knochen in seltenen Fällen zarter und ungleichmäßig angefärbt und wird im H.E.-gefärbten Schnitt von basophilen Linien durchzogen (Abb.8 Seite 36). Diese stellen sich im Elektronenmikroskop als wellenförmige Bänder dar und sind gegenüber dem angrenzenden Knochengewebe stärker geschwärzt. Mit Hilfe der Goldner-Färbung werden im Lichtmikroskop Osteoidsäume entlang der Trabekeloberfläche sowie zarte Osteoidspiculae in den zellaktiven Arealen nachgewiesen. Ebenso sieht man im Elektronenmikroskop wechselnd breite Osteoidsäume entlang der Oberfläche neugebildeter Trabekel. Zum mineralisierten Knochen ist eine aktive Mineralisationsfront ausgebildet mit einer Zone aus Mineralisationskeimen. Diese bilden die Keimzentren für die fortschreitende Mineralisierung.

Die intertrabekulären Räume sind durch reichliche Matrixbildung mit wechselndem Mineralisationsgrad gekennzeichnet.

Elektronenmikroskopisch können Areale ohne Mineralisierungstendenz von solchen mit beginnender Mineralisierung unterschieden werden. Entsprechend weisen die eingebetteten bzw. angrenzenden Zellen einen unterschiedlichen Gehalt an Zellorganellen mit wechselndem Aktivitätszustand auf.

In den Arealen ohne Mineralisierungstendenz fällt der feinfilamentöse Charakter des Osteoids auf. Die Anordnung der Kollagenfasern ist ungerichtet und der Faserdurchmesser liegt deutlich unter dem von Fasern im Osteoidsaum der Knochen trabekel sowohl bei Hyperostosis-Tieren als auch bei Tieren im Wachstumsalter. Die typische Querstreifung der Kollagenfibrille findet man nur bei dickeren Fasern, die ganz vereinzelt im filamentösen Material anzutreffen sind.

Die deutlich voneinander zu differenzierenden Fasern sind nicht von einer homogenen Grundsubstanz maskiert (Abb.11 u.12 Seite 37 u. 38).

In das Osteoid liegen verstreut relativ kleine Zellen eingebettet, die von einem schmalen optisch leeren Hof umgeben sind. Die Zellkerne sind teils länglich schmal, teils ovoid abgerundet. Nukleoli können vorhanden sein. Die Zellen besitzen einen schmalen Zytoplasmasaum mit wenig Zellorganellen: Mitochondrien, selten rER, häufiger freie Ribosomen, Lysosomen. Teils sind fingerförmige Zytoplasmaausläufer ausgebildet, bei stark abgerundeten Zellen fehlen sie völlig.

In den Arealen mit beginnender Mineralisierung sieht man nur eine homogene Grundsubstanz, Kollagenfasern können hier nicht identifiziert werden (Abb.13 Seite 38). Die Bereitschaft zur Mineralisierung zeigt sich in Form kleiner Herde mit Apatitkristallen. Zuweilen sind zarte Knochenspiculae ausgebildet. Umgeben werden solche Areale von osteoblastenähnlichen Zellen mit einem bereits gut entwickelten rER sowie einem deutlichen Golgi-Apparat. Hinsichtlich des Zellorganellengehaltes nehmen sie eine Zwischenstellung zwischen Spindelzellen und aktiven Osteoblasten ein. Der Durchmesser der nicht maskierten Kollagenfasern im Hof um die eingebetteten Zellen kann mehr als das Vierfache der oben beschriebenen filamentösen Fasern erreichen.

Während man im Lichtmikroskop nur vereinzelt aktive Osteoblasten sieht, können elektronenmikroskopisch regelmäßige Osteoblasten nahe der Trabekeloberfläche gefunden werden. Diese sind z.T. zu epithelähnlichen Verbänden zusammengeslossen, häufiger kommen sie aber einzeln oder in kleinen Gruppen vor. Die Osteoblasten nehmen eine ovoide bis länglich flache Zellform an und zeigen die bekannten Merkmale dieser Zellen: einen rundlichen Zellkern mit z.T. tiefen Einkerbungen und dezentraler Lage, einen deutlichen perinukleär gelegenen Golgi-Apparat, ein reichhaltig angelegtes rER und vereinzelte Mitochondrien.

Die Osteozyten im neugebildeten Knochengewebe zeigen ultrastrukturell keine morphologischen Abweichungen. Die Menge des granulären ER ist abhängig vom Aktivitätszustand der Zelle. Im wechselnd breiten Zytoplasmasaum liegen verstreut wenig Mitochondrien, einige Lysosomen sowie ein kleiner Golgiapparat. Nicht regelmäßig werden kleine Nukleoli angetroffen. Die Osteozyten haben mehrere feine und extrem lange Zytoplasmaausläufer, die über Canaliculi in das benachbarte Knochengewebe ausstrahlen. Die Weite der Osteozytenlakunen kann erheblich schwanken. In den nichtmineralisierten peristotalen Räumen findet man Kollagenfasern und z.T. Apatitkristalle.

Neben Verdichtungsherden kommen insbesondere bei C3Hx101/F1-Hybriden zellreiche Läsionen vor, die sich im Röntgenbild als Aufhellungsherde darstellen. Eine intensive fokale Knochenresorption führt in diesen Arealen zum Schwund der trabekulären Struktur. Das Knochenmark ist durch spindelige Zellen ersetzt. Mit ihnen vergesellschaftet kommen zahlreiche Osteoklasten vor, deren Zellgröße und Kernzahl in den einzelnen Läsionen variiert. Sie liegen sowohl in den Howship'schen Lakunen der Trabekeloberfläche als auch verstreut inmitten der zelligen Areale ohne Kontakt zur Knochensubstanz (siehe Abb.7 Seite 36).

Tab. 5 Anzahl Kerne pro Osteoklast in den Wachstumszonen von BWS, LWS und Tibia (4 Tiere im Alter von 4 Wochen) vergleichend mit osteolytischen Hyperostosisläsionen der BWS und LWS einer NMRI- und einer C3Hx101/Fl-Maus, jeweils 26 Monate alt. (%)

Anzahl Kerne		1	2	3	4	5	≥6	Summe*
Anzahl Osteoklasten in:	BWS _{Hyp.}	62 ¹ (26)	84 (35)	54 (22)	21 (8,5)	17 (7)	4 (1,5)	242
	LWS _{Hyp.}	83 ² (25)	118 (35)	77 (23)	44 (13)	8 (2)	3 (1)	333
	BWS _w	89 ¹ (41)	58 (26)	40 (18)	24 (11)	6 (3)	4 (2)	219
	LWS _w	71 ² (36)	67 (34)	35 (18)	15 (8)	5 (3)	2 (1)	195
	Tibia _w	74 (43)	47 (27)	29 (17)	13 (8)	8 (5)	2 (1)	173

* Gesamtzahl beurteilter Osteoklasten

BWS_{Hyp}: Hyperostosisläsion in der Brustwirbelsäule einer NMRI-Maus

LWS_{Hyp}: Hyperostosisläsion in der Lendenwirbelsäule einer C3Hx101/Fl-Maus

BWS_w, LWS_w, Tibia_w: entsprechende Skelettregionen bei wachsenden NMRI-Mäusen

²p < 0,001

¹p < 0,0001

In Tabelle 5 (Seite 31) wird die Anzahl der Kerne pro Osteoklast in der Brust- und Lendenwirbelsäule sowie in der Wachstumszone der Tibia von 4 Wochen alten NMRI-Mäusen mit einer fortgeschrittenen osteolytischen Hyperostosis in der unteren BWS und LWS eines betroffenen NMRI- und C3Hx101/Fl-Tieres verglichen. Der Anteil der mononukleären Osteoklasten ist in den Hyperostosisläsionen deutlich geringer.

Weiterhin fällt die hohe Gesamtzahl der Osteoklasten in den Hyperostosisläsionen auf: in einer einzelnen erkrankten BWS bzw. LWS werden insgesamt mehr Osteoklasten gezählt als in den jeweiligen genannten Skelettabschnitten von insgesamt 4 Mäusen im Wachstumsalter.

Das bedeutet, daß die Zahl der Osteoklasten in den betreffenden Skelettabschnitten bei den Hyperostosis-Tieren 4 mal höher ist als bei den Tieren im Wachstumsalter.

Zahlreiche mehrkernige Osteoklasten (bis zu 8 Kerne pro Osteoklast) werden auch in osteolytischen Läsionen bei CBA-Mäusen gefunden.

Im Gegensatz zu den vorgenannten Mäusestämmen sind die Osteoklasten in den wenigen gefundenen zellreichen Herden bei der C57BL-Maus auffällig klein und häufig mononukleär.

Im Elektronenmikroskop sind die Osteoklasten bei den NMRI-Tieren in vorwiegend osteoplastischen Läsionen häufig klein und ein- bis zweikernig und z.T. nur an den dichtgepackten Mitochondrien im Zytoplasma zu identifizieren. In osteolytischen Läsionen können sie aber eine beeindruckende Größe erreichen. Im Elektronenmikroskop werden Osteoklasten mit bis zu 8 Kernen gefunden (siehe Abb.14 Seite 39).

Auf den Oberflächen der Knochenbälkchen finden sich häufig in enger Nachbarschaft knochenbildende und knochenresorbierende Zellen. Die Trabekel erhalten dadurch ein unregelmäßiges und zerklüftetes Aussehen. In den Bereichen mit verstärkter Knochenresorption sieht man eine deutliche Aneinanderreihung von Osteoklasten an einem Knochenbälkchen. Hier erreichen die Osteoklasten eine enorme Größe mit unregelmäßiger Form und "fressen" z.T. mit mehreren Bürstensäumen (ruffled border) tiefe Löcher in den Knochen.

In solchen Arealen trifft man auf zahlreiche Blutkapillaren, die dem Präparat schon bei Lupenvergrößerung eine rötliche Färbung verleihen. Die Osteoklasten ohne Bezug zur Knochenoberfläche sind z.T. kleiner, zeigen aber gleiche Formenvielfalt. Nur gelegentlich sieht man die Ausbildung eines Bürstensaumes auch entfernt vom Knochen im Osteoid (Abb.15 Seite 40). Derartige Erscheinungen werden im normalen Knorpelgewebe der Wachstumszone nicht gesehen.

Die kleinen Osteoklasten sind in der Regel in unmittelbarer Nähe von Gefäßen anzutreffen. In den kleinen Osteoklasten findet man häufig Mitochondrien, die z.T. leicht geschwollen, teils bis auf das zweifache der ursprünglichen Größe blasig aufgetrieben sind.

Die Zellkerne der Osteoklasten sind unregelmäßig groß und geformt, zum Teil mit tiefen Einkerbungen. In nahezu jedem Zellkern findet man Nukleoli. Die Kerne zeigen keine Degenerationserscheinungen. Der resorbierende Osteoklast zeigt die typische Ausbildung eines Bürstensaumes mit tiefer Einfaltung der Zytoplasmamembran und mit demaskierten Kollagenfasern und Apatitkristallen in den extrazellulären Räumen. Der Bürstensaum wird von einer organellenfreien aufgehellten Zone (clear zone) umgeben. Weiterhin besitzt der Osteoklast perinukleäre Golgi-Zonen, die ringförmig die Kerne umgeben, elektronenmikroskopisch leere Vakuolen unterschiedlicher Größe, die spärlich über das Zytoplasma verstreut sind sowie gewöhnliche Zellorganellen: zahlreiche Mitochondrien, mäßig ER, freie oder membrangebundene Ribosomen und Lysosomen.

Außerhalb des Bürstensaumes haben die Osteoklasten eine variable Anzahl von dünnen, meist kurzen Zellfortsätzen. Vereinzelt findet man Osteoklasten mit phagozytierten Zellkernen.

Spezifische Zellmembrankontakte mit anderen Zellen werden nicht gesehen.

In den Hyperostosisläsionen werden häufig myelo-/monozytäre Vorstufen nahe der Osteoklasten gefunden.

Bei Anwendung von Spezialfärbungen (Giemsa, Toluidinblau) lassen sich insbesondere in vermehrt vaskularisierten Läsionen zahlreiche Mastzellen mit metachromatisch angefärbten Granula nachweisen (Abb.9 Seite 36).

Die Mastzellen kommen nur im Hyperostosisgebiet vor, nicht im Knochenmark und sie sind immer perivaskulär orientiert.

In den untersuchten Gewebeproben werden trotz intensiver Durchforschung der Schnitte im Elektronenmikroskop keine viralen Einschlüsse in den beteiligten Zellen bzw. in ihrer unmittelbaren Umgebung gesehen.

Weiterhin sieht man bei den C3Hx101/Fl-Hybriden hin und wieder ein devitalisiertes Knochengewebe mit leeren Osteozytenlakunen. Dieser Befund kann auch im Knochen von Tieren ohne Hyperostosisbefall gestellt werden.

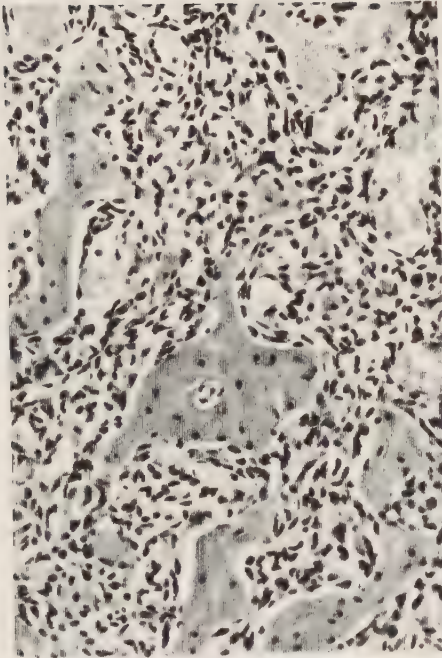
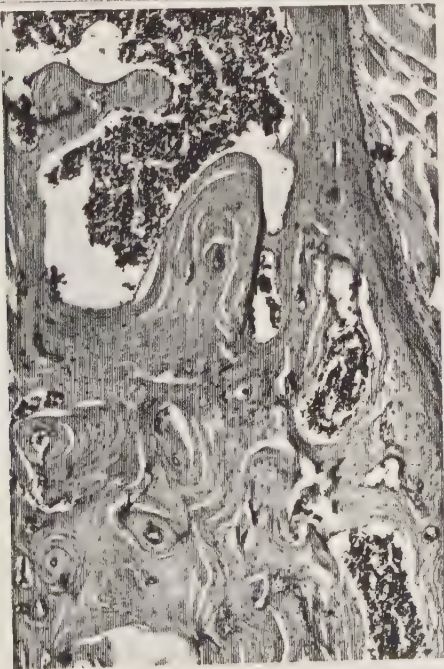


Abb.4 links
(TWB-KO 81/825)
weibl. NMRI-Maus, unbehandelt
Tibia: vorwiegend zell. Herd
Spindelzellen, deutliche Vas-
kularisierung, Knochenbälkchen
mit Osteozyten (H.E. x 250)

Abb.5 unten links
(TWB-0,5 81/756)
weibl. NMRI-Maus
eburnisierter Lendenwirbelkör-
per, ruhende Hyperostosisform
(H.E. x 160)

Abb.6 unten rechts
Ausschnitt aus Abb.5
lamelläre Struktur des neuge-
bildeten Knochens dargestellt
im polarisierten Licht
(x 160)



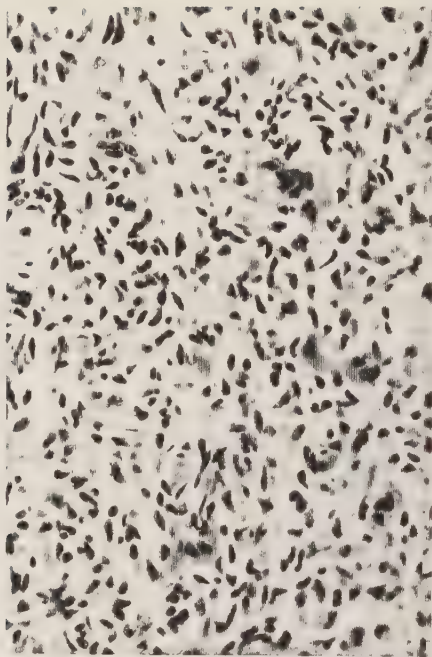
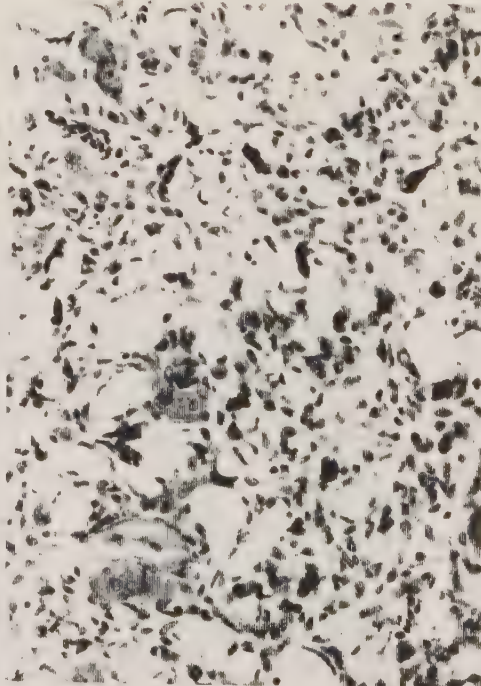
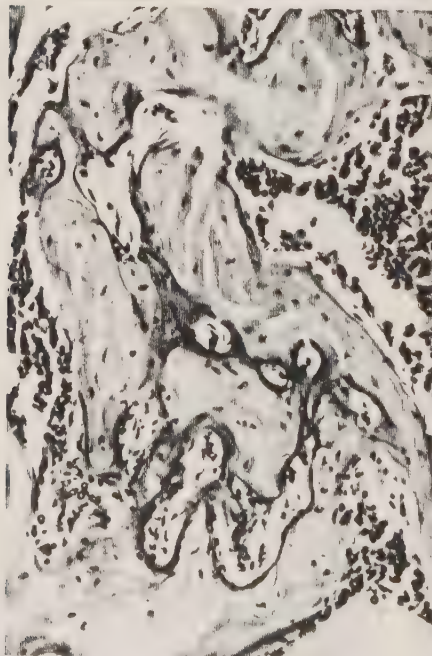


Abb.7 links
26 Monate alte weibl.
NMRI-Maus (TWB-KO 81/1064)
LWS: zelliger Herd mit zahl-
reichen Osteoklasten ohne
Kontakt zur Knochensubstanz
(H.E. x 250)

Abb.8 unten links
25 Monate alte weibl.
NMRI-Maus (TWB-KO 81/1016)
BWS: Kittlinien (H.E. x250)

Abb.9 unten rechts
32 Monate alte weibl.
NMRI-Maus (RGA-0,5 86/2091)
zahlreiche Mastzellen
(Acrylat, Giemsa x 250)



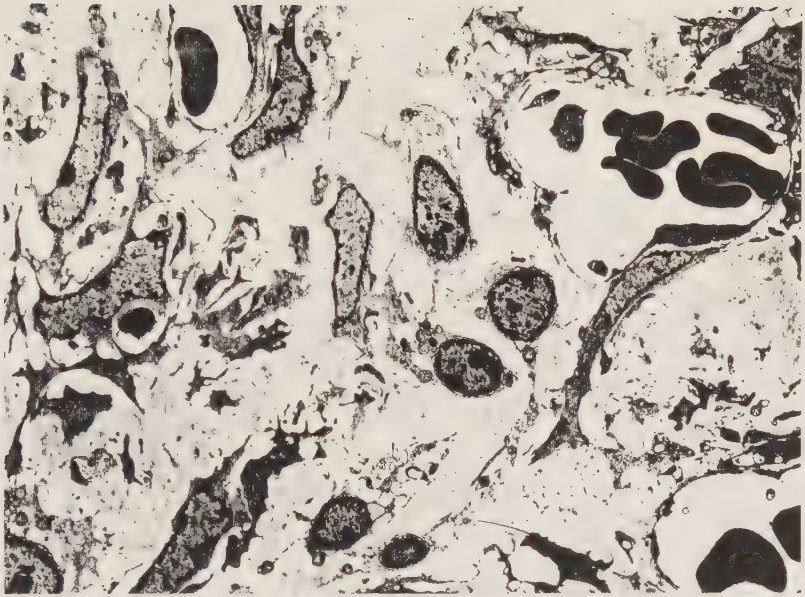


Abb.10 Spindelzellen, deutl. Vaskularisierung (x 3500)
NMRI-Maus (34 Monate) (RGA-KO 86/2419)

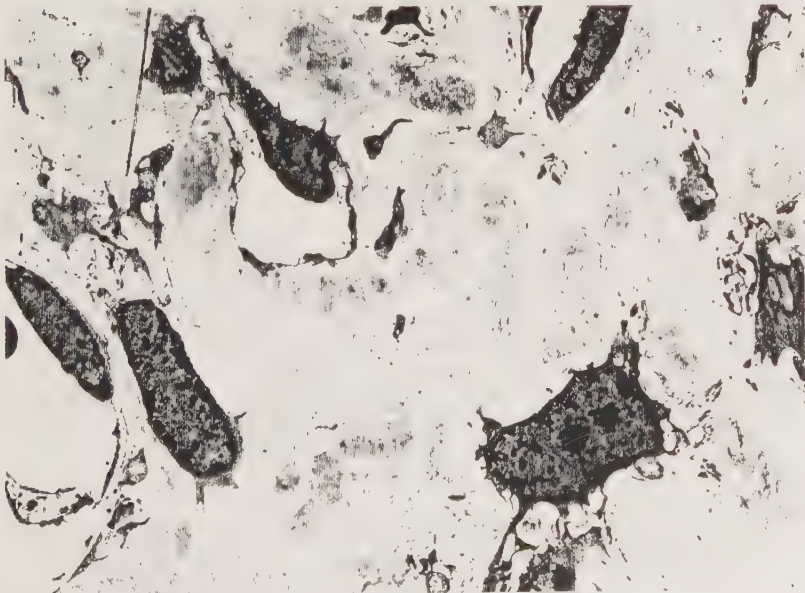


Abb.11 Spindelzellen in filamentösem Osteoid (x 4480)
NMRI-Maus (34 Monate) (AR-A0,5 86/2325)

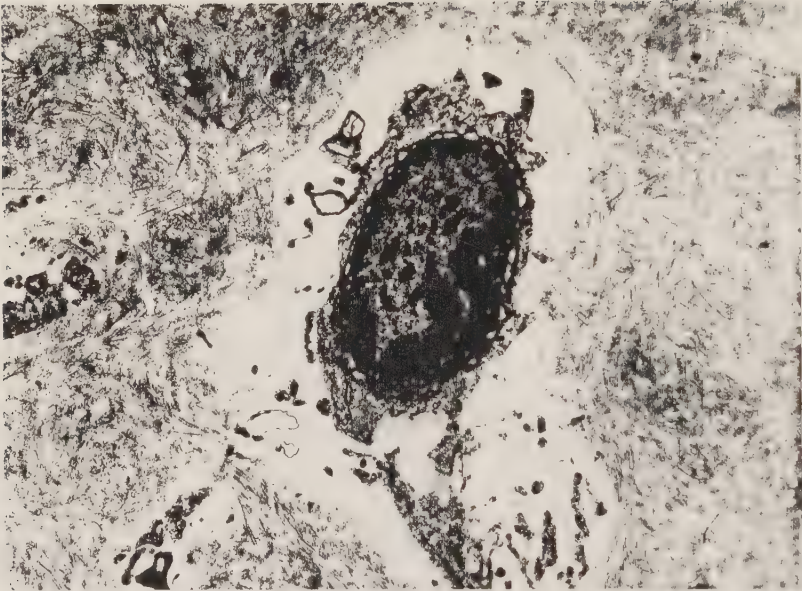


Abb.12 Spindelzelle in feinfilamentösem Osteoid (x 10 000)
NMRI-Maus (34 Monate) (RGA-KO 86/2419)



Abb.13 Beginnende Mineralisierung, oben links Einlagerung
v. Apatitkristallen, keine Kollagenfasern erkennbar
NMRI-Maus (32 Monate) (RGA-0,5 86/2091) (x 4480)

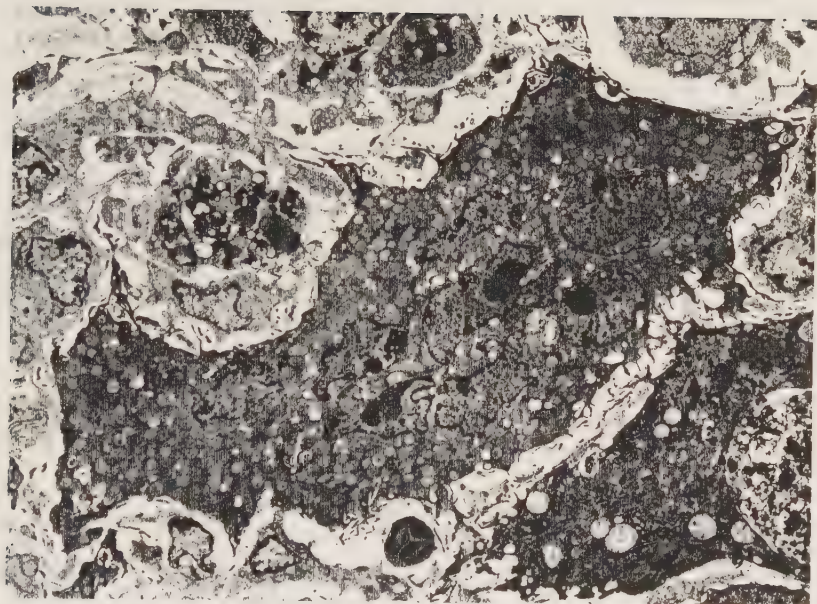


Abb.14 Osteoklast mit 8 Kernen, kein Bürstensaum (x 3500)
NMRI-Maus (34 Monate) (RkC-0,5 86/2383)

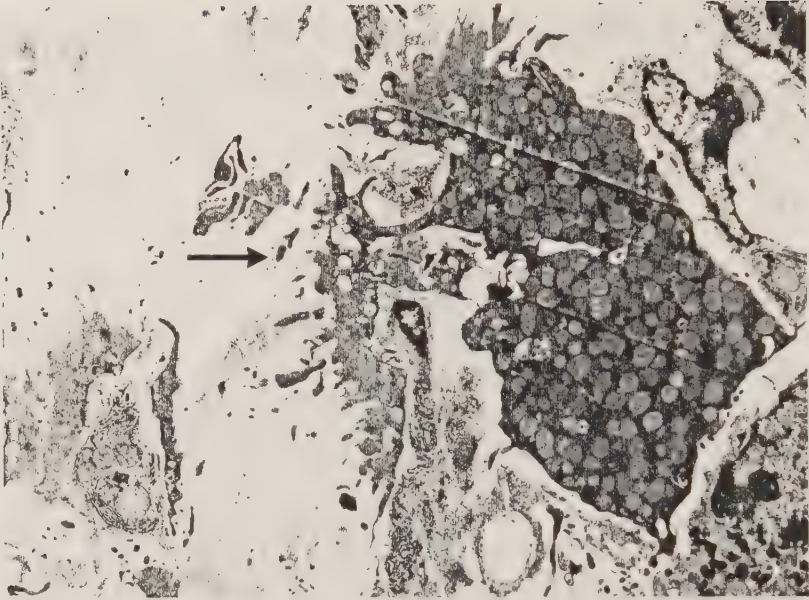


Abb.15 Osteoklast mit Bürstensaum im Osteoid ohne Kontakt zur Knochenoberfläche (x 5600)
NMRI-Maus (34 Monate) (RKC-0,5 86/2383)

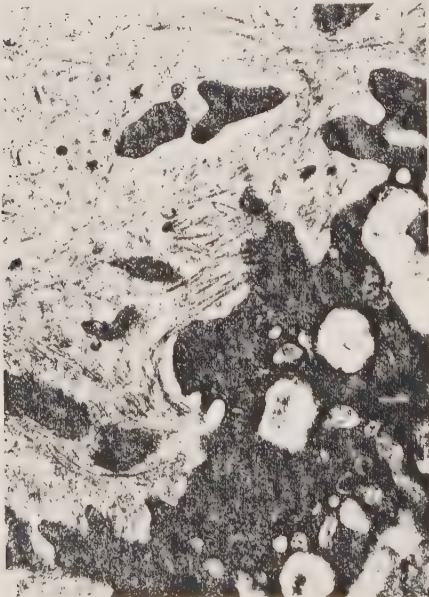


Abb.16 Ausschnitt aus Abb.15 (siehe Pfeil)
feinfilamentöses Osteoid (x 28 000)

Charakteristisches Bild in den einzelnen Skelettregionen

1) Wirbelsäule

Die Läsionen nehmen primär die peripheren Anteile des Wirbelkörpers ein, wobei die Herde häufiger im ventralen Bereich des Wirbelkörpers sowie im Deckplattenbereich lokalisiert sind (Abb.17 Seite 43).

Vor allem in den kaudalen Wirbelkörpern wird das zentrale Knochenmark durch die Hyperostosis herde zerteilt, die Markräume sind durchbrochen und bei Ausdehnung des Prozesses schließlich völlig durch die Hyperostosis ersetzt (Abb.18 Seite 43).

Bei zellreichen Formen sieht man daneben eine Erweiterung der ursprünglichen Markhöhle und Ersatz des physiologischen Knochenmarks durch spindelige Zellen.

2) Röhrenknochen

In den Röhrenknochen kommt es vor allem in der diaphysären Kortikalis durch fokale Resorption zu einer Aushöhlung der Kompakta. Die entstandenen Räume sind mit Spindelzellen und einer wechselnden Anzahl Osteoklasten besiedelt (Abb.21-22 Seite 45).

Bei den C3Hx101/F₁-Hybriden dehnen sich die zystischzelligen Läsionen entlang der dia- und metaphysären Kortikalis aus. Auch bei ausgedehnten Läsionen grenzt eine dünne Knochenlamelle den Herd zur Markhöhle ab.

Beim NMRI-Stamm wird durch endostale Apposition von Knochengewebe einerseits die Kortikalis im Schaftbereich fokal verbreitert und damit das Marklumen stellenweise verengt (Abb. 23 Seite 45). Meist gleichzeitig nimmt der Durchmesser der Spongiosabälkchen in der Metaphyse zu (Abb.19 Seite 44). Der Gelenkknorpel ist bei keinem Fall in den Erkrankungsprozeß einbezogen.

Liegt bei den vorgenannten Stämmen bereits bei frühen Fällen ein disseminiertes Verteilungsmuster vor, so ist beim CBA- und C57BL-Stamm der Röhrenknochen in der Regel fokal betroffen.

3) andere Skelettregionen

Im Os ilium, Sternum, in den Rippen und in der Kalotte werden Hyperostosisherde mit einem ähnlichen Bild wie in den Röhrenknochen gesehen.



Abb.17 28 Monate alte weibl.
NMRI-Maus (RKVS-G 77/237)
Lokalisation der Hyperostosis-
Herde im ventralen Wirbel-
körperbereich sowie im Deck-
plattenbereich (H.E. x 25)



Abb.18 31 Monate alte weibl.
NMRI-Maus, HWS: deutliche
Sklerosierung der Wirbelkörper,
in 2 Wirbelkörpern ist das
Knochenmark gänzl. durch die
Hyperostosis ersetzt (H.E. x25)

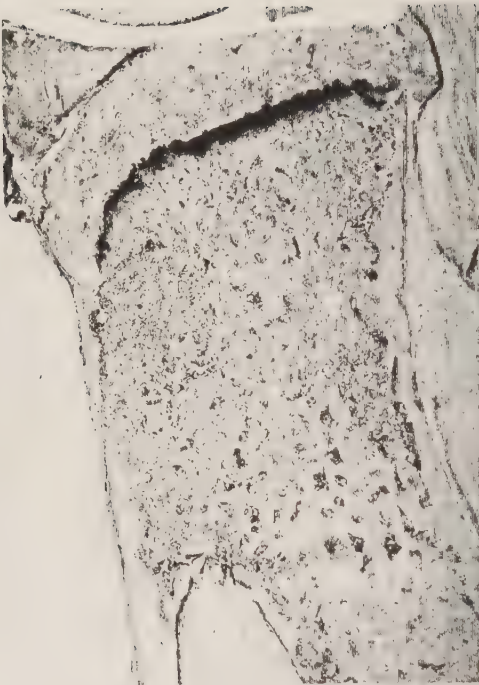


Abb.19 (TWB-KO 81/1404)
28 Monate alte weibl. NMRI-Maus,
prox. Tibiaepi- und metaphyse
deutlich verdichtet,
vorwiegend ruhende Form
(H.E. x 25)

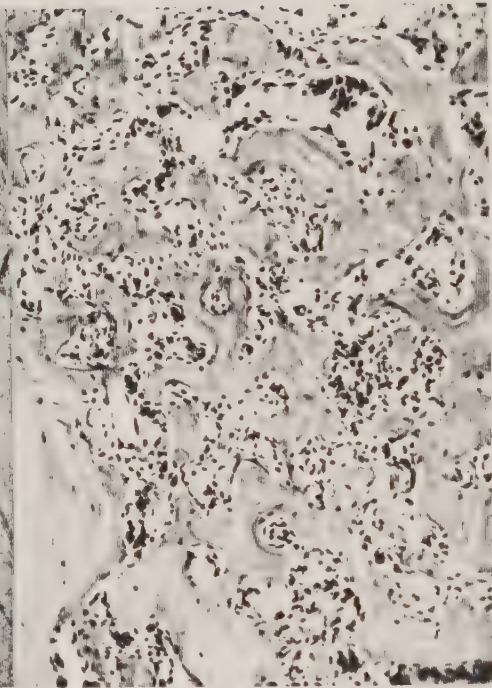


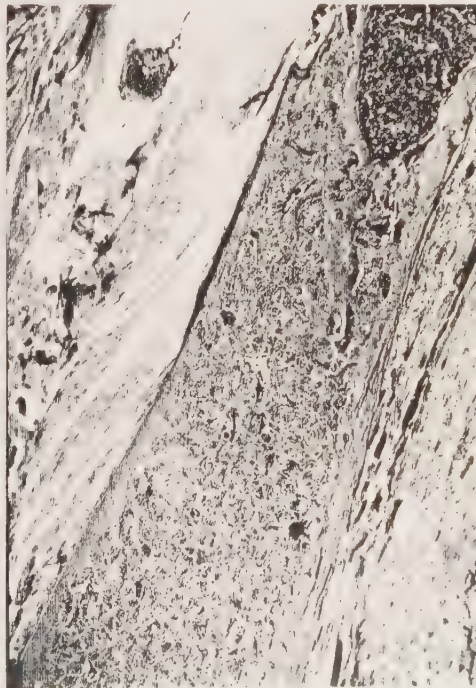
Abb.20 Ausschnitt aus
Abb.19 die zelluläre
Komponente ist im fibula-
nahen Metaphysenbereich
deutlicher (H.E. x 160)



Abb. 21 links (M10 77/1123)
19 Monate alte weibl. NMRI-Maus
Humerusdiaphyse: fokale Resorp-
tion der Kompakta (H.E. x 160)

Abb.22 u. links (TWB-KO 81/1232)
27 Monate alte weibl. NMRI-Maus
ausgedehnter zelliger Herd in
der diaphysären Kortikalis eines
Femurs, reinzell. Form (H.E. x 40)

Abb.23 u.rechts (TWB-KO 81/1614)
29 Monate alte weibl. NMRI-Maus
Femurdiaphyse: vorwiegend zell.
Herd mit gleichzeitig. Knochen-
bildung. Die ursprüngl. KM-Höhle
ist in diesem Bereich völlig
verschwunden, deutl. Demarkation
der Läsion zum KM rechts oben.
Durch die größeren Zellabstände
sowie die zartere Kernfärbung
heben sich die spindelzelligen
Proliferate deutl. von den blut-
bildenden Zellen d. Knochenmarks
ab (H.E. x 25)



4.1.1.3. Klassifizierung des histolog.Bildes der Hyperostosis

Etwas vereinfachend lassen sich vier Erscheinungsformen der Hyperostosis unterscheiden.

1) reinzellige Form (siehe Abb.22 Seite 45)

Diese Erkrankungsphase kann auch als osteolytische bzw. destruktive Phase bezeichnet werden.

Die Ansammlungen von Spindelzellen werden begleitet von zahlreichen Osteoklasten und weitgestellten Blutgefäßen. Inseln mit blutbildenden Knochenmarkszellen kommen vor. In der Regel werden zarte Osteoidspiculae gefunden, Knochenbälkchen fehlen aber in diesen Läsionen.

2) vorwiegend zellige Form (siehe Abb.23 Seite 45)

Die osteolytische, zellige Phase der Hyperostosis ist in ihrer reinen Form nur sehr selten zu finden; in der Regel findet innerhalb der Herde ein Nebeneinander von Knochenresorption und Knochenanbau statt. Zu dieser Gruppe werden auch Fälle mit annäherndem Gleichgewicht zwischen Resorption und Knochenbildung gezählt.

3) vorwiegend ruhende Form (siehe Abb.19 Seite 44)

(ossifizierende bzw. osteoplastische Phase)

Bei dieser Form überwiegt das neugebildete Knochengewebe deutlich gegenüber dem zelligen Anteil. Osteoklasten kommen vor, wenngleich in erheblich geringerer Zahl gegenüber den vorgenannten Formen. Die Vaskularisierung ist weniger ausgeprägt.

4) ruhende Hyperostosis, sklerosierte Form (siehe Abb.5 Seite 35)

Die Zubildung von Knochengewebe führt schließlich zur Einrahmung mit Obliteration des Markraumes durch kompakten Knochen und damit zur Volumenzunahme der betroffenen Knochen. Die zelluläre Aktivität ist auf vereinzelte Spindelzellen reduziert.

Seltene Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit

Neben den vorgestellten 4 Hyperostosisformen werden wesentlich seltener (siehe Tabelle 6 Seite 49) folgende histologischen Bilder gesehen:

1) Bei einer Sonderform der vorwiegend ruhenden bzw. vorwiegend osteoplastischen Form erfolgt die Apposition von Knochengewebe durch ein- bzw. zweilagige endostale Besätze von Spindelzellen bzw. seltener von aktiven Osteoblasten (Abb. 24 Seite 50).

Die Zellen umsäumen gleichmäßig den Knochen, schmiegen sich ihm mit ihrer Längsachse an und grenzen sich scharf von den dunkler gefärbten und dicht liegenden Knochenmarkszellen ab.

2) Abweichend von der typischen Architektur kommen weiterhin ossifizierende Formen mit bizarr angeordneten Knochenbälkchen vor, wie sie auch bei Osteosarkomen gesehen werden. Zum Unterschied zu jenen fehlen den hier vorkommenden Spindelzellen erkennbare Merkmale einer Entartung (vergleiche Abb.48 u.49 Seite 124 bei strahlenexponierten Tieren).

3) Bei den zelligen Formen formieren sich die Spindelzellen zuweilen zu regelrecht netzförmig angeordneten "Zellstraßen", die die Läsionen durchziehen (Abb.25 Seite 50).

4) In wenigen Fällen mit Knochenneubildung verdrängen extrem weitgestellte Blutleiter nahezu sämtliche Zellen der intertrabekulären Räume und führen dadurch zum Bild der Peliosis. Herde mit Peliosis werden vereinzelt bei allen Mäusestämmen gesehen (vergleiche Abb.52 u.53 Seite 126 mit weiten Marksinus bei strahlenexponierten Tieren).

5) In der Regel sind die Grenzen zwischen Hyperostosisläsion und gesundem Gewebe etwas unscharf. Bei einem 24 Monate alten NMRI-Weibchen zeigte die proximale Hälfte eines Lendenwirbelkörpers eine vorwiegend zellige Hyperostosis mit tumorartiger rundlicher Ausbuchtung zur distalen unveränderten Hälfte des Wirbelkörpers (Abb.29 u.30 Seite 52).

6) In der Regel bleibt der ursprüngliche Knochenumriß auch bei ausgedehntem Befall erhalten. In seltenen Fällen verursacht die Erkrankung eine Deformierung des betroffenen Knochens, d.h. eine Umfangsvermehrung ohne wesentliche Änderung der äußeren Konturen und ohne infiltrierendes Wachstum in die benachbarten Gewebe.

Es liegen keine Abweichungen der Zellmorphologie vor (Abb.26 u.27 Seite 51).

Unter den seltenen Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit wurden nur solche Läsionen berücksichtigt, die zu einer geringen einseitigen Ausbuchtung des Profils führten und keine Abweichungen der Zellmorphologie aufwiesen. Fälle mit einer allseitigen Umfangsvermehrung des betroffenen Knochens wurden zu den Tumoren gezählt und nicht weiter untersucht. Der vorliegende Fall (Abb.26 u.27) muß daher als Grenzfall betrachtet werden.

Tab.6 Übersicht über seltene Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit (in % aller Herde)

Stamm	NMRI	C3Hx101/F1	CBA	C57BL
(Anzahl Herde unters.)	N:892	N:1062	N:167	N:67
Saum von Spindelzellen	0,2		1	3
Saum von akt.Osteobl.	0,1		0,6	
bizarrer Knochen	0,1		2	1,5
Spindelzellstraßen	0,1	0,3		
Ausbucht.d.Profils	0,1	0,3		4,5
aktive Osteoblasten mit grobscholl.Chromatin			1	
großzellig		0,6		
faserig, große runde u. langgestreckte Zellen				1,5

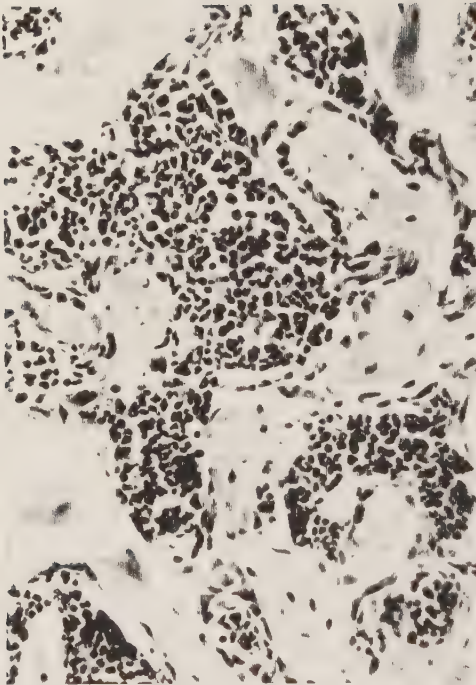


Abb.24 (RKV-S-E 76/8)
18 Monate alte weibl.
C3Hx101/F1-Hybride, Ilium:
epithelähnlicher Besatz von
Osteoblasten säumt den
Knochen (H.E. x 250)

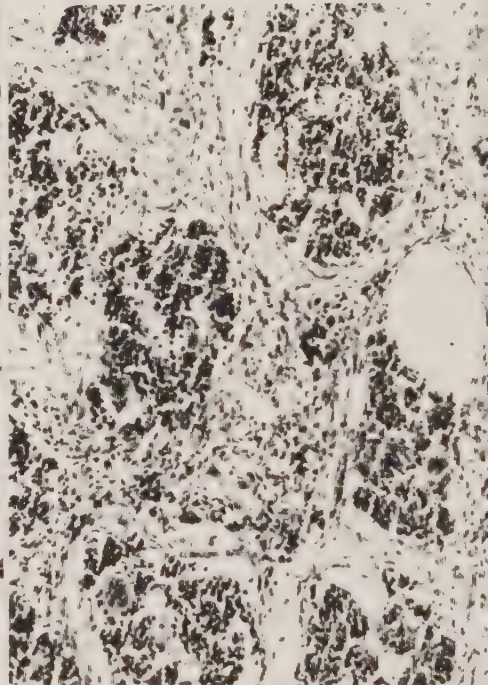


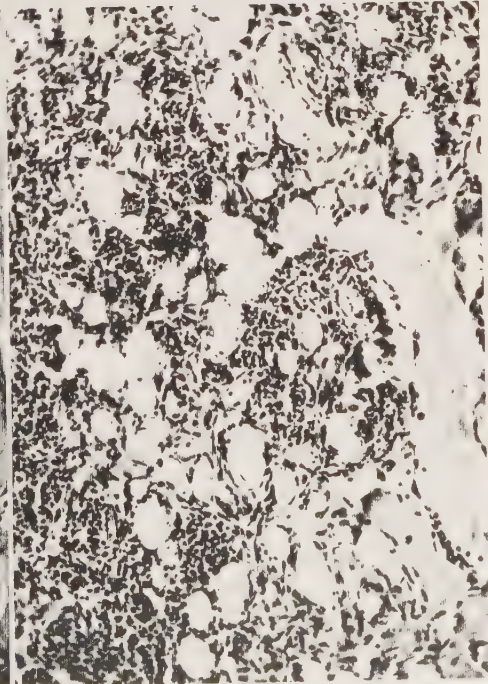
Abb.25 (RKV-S-G 138)
17 Monate alte weibl.
C3Hx101/F1-Hybride,
BWS: spindelzellige Straßen
im Knochenmark (H.E. x 160)



Abb. 26 links (TWB-KO 81/1765)
31 Monate alte weibl. NMRI-Maus
1 Brustwirbelkörper umfangsver-
mehrt, Knochenumriß erhalten,
keine Infiltration ins Nachbar-
gewebe (H.E. x 10)

Abb. 27 u.links, Ausschnitt aus
Abb. 26
keine Zellatypie, keine Kernteil-
ungsfiguren, Fehlen von akt.
Osteoblasten, unregelm. ange-
färbter Knochen, erhebl. Vasku-
larisierung (H.E. x 160)

Abb. 28 u.rechts (TWB-KO 81/1672)
30 Monate alte weibl. NMRI-Maus
Tibiadiaphyse: im Knochenmark
eingestreute spindelförmige
Herde (H.E. x 160)



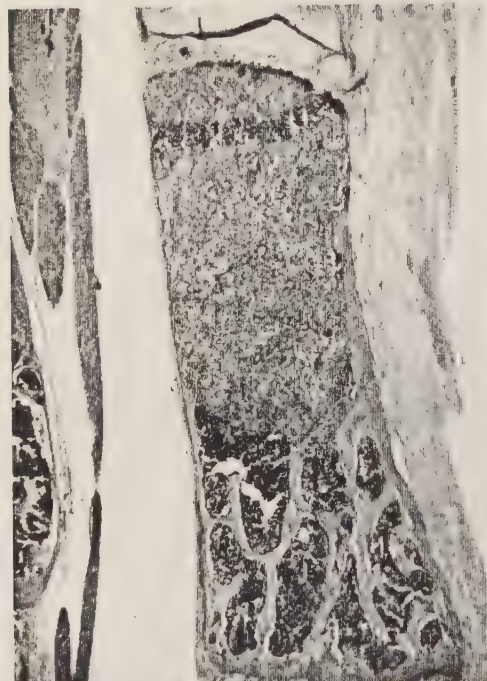
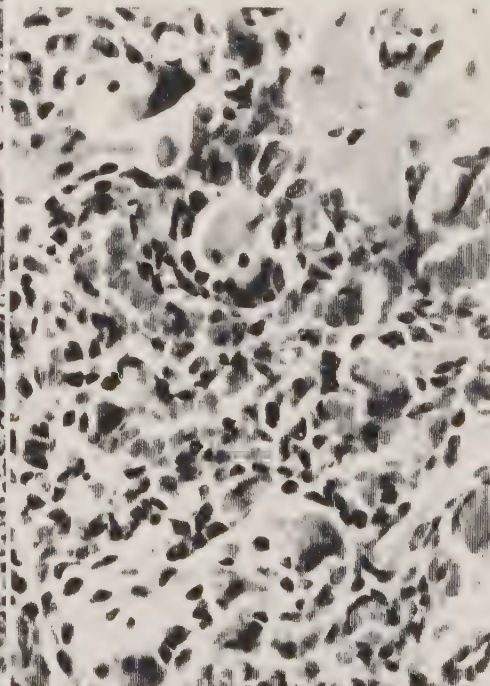
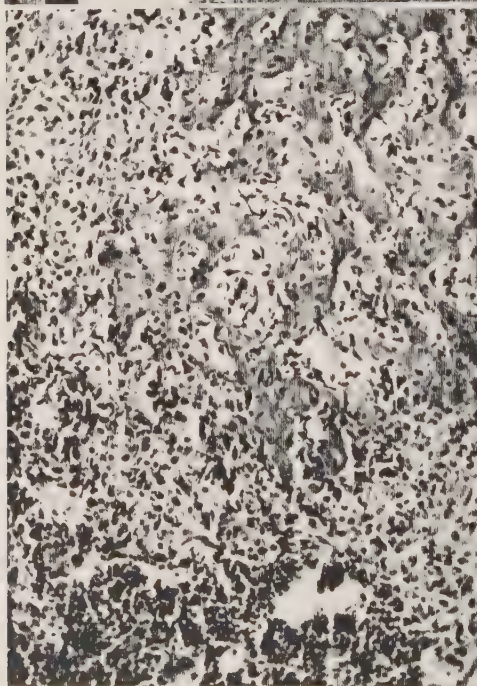


Abb. 29 links (TWB-KO 81/895)
24 Monate alte weibl. NMRI-Maus
LWS: proximale Hälfte des
Wirbelkörpers mit vorwiegend
zelliger Hyperostosis und
scharfer Grenze zum Knochen-
mark (H.E. x 25)

Abb.30 u.links Ausschnitt aus
Abb. 29
neugebildeter Knochen stärker
angefärbt, Zellkerne abgerundet
(H.E. x 160)

Abb.31 u.rechts (RKV-S-G 77/219)
26 Monate alte weibl. C3Hx101/F1
Hybride, Ilium: zahlreiche akt.
Osteoblasten, daneben große
zytoplasmareiche Zellen
(H.E. x 400)



4.1.2. Quantitative Morphologie

4.1.2.1. Untersuchung von Fällen mit ausgedehnter Hyperostosis

Häufigkeit und Verteilung der verschiedenen Hyperostosisformen sollen bei ausgeprägten Fällen dargestellt werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung sowie bedingt durch die wechselnde Vollständigkeit des Untersuchungsgutes wurden bei den einzelnen Mäusestämmen verschiedene Altersgruppen gebildet.

Beim CBA-Stamm liegen bei den älteren Tieren lediglich die untere BWS, LWS, der Humerus und der Femur als histologisches Präparat vor. Vergleiche mit weiteren Skelettregionen sind daher nicht möglich.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der Hyperostosis in den untersuchten Skelettregionen gibt Tabelle 8 (Seite 54).

Sämtliche der untersuchten Skelettabschnitte können erkranken. Mit Ausnahme der CBA-Maus ist die Wirbelsäule etwas häufiger betroffen als die Röhrenknochen, wobei im Humerus seltener Hyperostosis herde gesehen werden.

Die einzelnen Skelettabschnitte sind beim NMRI- und C3Hx101/Fl-Stamm häufiger betroffen als bei den CBA- und C57BL-Tieren.

Tab.7 Verhältnis zwischen monostischem und polyostischem Vorkommen in den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten (vergleiche Tabelle 8 Seite 54)

Stamm	Alter (Mon)	Anzahl		Monostisch/ Polyostisch			
		Fälle	HWS	BWSo	BWSu	LWS	Os sacrum
NMRI	26-31	10	1/8	0/8	0/10	1/8	1/9
C3Hx101/Fl	22	9	2/7	0/9	0/ 9	0/8	1/8
CBA	28	10	-	-	2/ 3	5/2	-
C57BL	28	8	-	-	3/ 2	2/1	-

Tab.8 Häufigkeit der Hyperostosis in den einzelnen Skelettregionen bei verschiedenen Stämmen mit fortgeschrittener Skeletterkrankung, weibl. unbehandelte Mäuse (%)



Stamm	Alter (Mon.)	Anzahl Fälle	betroffene Skelettregion							Os femoris	Tibia
			iWS	BWSO	BWSu	LWS	Os sacrum	Humerus			
NMRI C3Hx101/Fl CBA C57BL	26-31	10	9/10 (90)	8/9 (89)	10/10 (100)	9/10 (90)	10/10 (100)	12/19 (63)	19/20 (95)	18/20 (90)	
	22	9	9/9 (100)	4/4 (100)	9/9 (100)	8/8 (100)	8/8 (100)	4/15 (27)	13/16 (81)	12/16 (75)	
	28	10			5/10 (50)	7/10 (70)		6/10 (60)	6/10 (60)		
	28	8			5/8 (63)	3/8 (38)		1/8 (13)	3/8 (38)	2/8 (25)	

Während bei CBA- und C57BL-Mäusen häufig solitäre Herde in den einzelnen Wirbelsäulensegmenten gesehen werden, ist die Wirbelsäule beim NMRI- und C3Hx101/Fl-Stamm überwiegend polyostisch verändert (siehe Tabelle 7).

Hyperostosisformen und Größe der Läsionen in der Wirbelsäule bei ausgeprägten Fällen

Weder Wirbelsäulenabschnitte insgesamt noch die Wirbel im einzelnen sind zwingend gleichsinnig verändert, selbst im einzelnen Knochen treten Läsionen mit unterschiedlichen Hyperostosisherden auf. Im letzten Fall bestimmt die vorherrschende Form die Einteilung in eine der vier Kategorien (siehe Tabelle 9a-d unterer Teil, Seite 56-59).

Analog zum Röntgenbild überwiegt bei der NMRI-Maus sowie bei den C3Hx101/Fl-Hybriden in der HWS die Knochenbildung mit Eburnisierung der Wirbelkörper. Die allseitige zentripetale Zumauerung führt zu einem zunehmenden Schwund des ursprünglichen Markraumes im Zentrum der Wirbel.

Die zellige Komponente nimmt bei allen Stämmen - mit Ausnahme der CBA-Maus - vom kranialen zum kaudalen Bereich der Wirbelsäule deutlich zu.

Bei der NMRI-Maus überwiegt in sämtlichen Abschnitten die vorwiegend ossifizierende Phase mit abnehmender Häufigkeit von der oberen BWS zum Os sacrum. In gleicher Reihenfolge nehmen die zellreichen osteolytischen Formen zu.

Dagegen dominiert bei den C3Hx101/Fl-Hybriden kaudal der HWS die vorwiegend zellige Hyperostosisform mit einer Häufigkeit von 55% in der oberen BWS bis 73% im Os sacrum.

Die reinzellige Form, die durch reichliche Vaskularisierung und zahlreiche mehrkernige Osteoklasten gekennzeichnet ist, sieht man in der oberen und unteren BWS bei den C3Hx101/Fl-Tieren dreimal häufiger als bei den NMRI-Tieren.

Tab. 9a Häufigkeit und Ausmaß der Hyperostosisformen in den einzelnen Wirbelkörpern bei ausgeprägtem Skelettbefall, MRI-Kontrolltiere, Alter: 26-31 Monate, 10 Fälle

Grad ¹	HWS		BWSu		LWS		Os sacrum		Sternum	
	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++
Form:										
R	7	11	2	4	5	1	8	17	1	20
VR	9	10	7	19	3	4	1	3	6	9
VZ				3	4	1	5	3	7	3
Z			2	2	3	3	1	1	1	3
insg.	16	21	11	28	7	7	13	23	3	34
in %	33	44	23	67	16,5	16,5	20	78	9	89
OB	20			21	9	15	14	13		
Form:										
R	21	(43)	4	(9)	5	(11)	1	(3)	21	(55)
VR	26	(53)	28	(67)	25	(54)	15	(46)	9	(24)
VZ			8	(19)	13	(28)	12	(36)	8	(21)
Z	2	(4)	2	(5)	3	(7)	5	(15)		
Summe	49		42		46		33		38	

R = ruhend, VR = vorwiegend ruhend, VZ = vorwiegend zellig, Z = reinzellig

¹ Grad siehe Material und Methode Seite 21

Tab.9b Häufigkeit und Ausmaß der Hyperostosisformen in der Wirbelkörpern bei ausgeprägtem Skelettbefall, weibliche C3Hx101/F1-Kontrolltiere, Alter: 22 Monate, 9 Fälle

Grad ¹	HWS		BWS ₀		BWS _u		LWS		Os sacrum	
	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++
Form:										
R	27	5	2		1	1	2		2	1
VR	3	7	5		3	1	2		15	7
VZ			20	1	14	3	5		5	
Z	1		8		6	4	4		22	8
insg.	31	12	35	1	24	9	5		73	27
in %	65	25	83	2	73	27	82	18		
OB	34		10		8		7		8	
Form:										
R	37	(77)	2	(5)	2	(6)	2	(7)	3	(10)
VR	10	(21)	7	(17)	4	(12)	2	(7)	22	(73)
VZ			23	(55)	17	(52)	20	(72)	5	(17)
Z	1	(2)	10	(24)	10	(30)	4	(14)		
Summe	48		42		33		28		30	

R = ruhend, VR = vorwiegend ruhend, VZ = vorwiegend zellig, Z = reinzellig

¹ Grad siehe Material und Methode Seite 21

Tab. 9c Häufigkeit und Ausmaß der Hyperostosisformen in den Wirbelkörpern und in den Röhrenknochen bei weibl. CBA-Kontrolltieren mit ausgeprägtem Skelettbefall, Alter: 28 Monate, 10 Fälle

Form	BWSu		LWS		Humerus			Femur		
	abs.	%	abs.	%	Epiphyse abs.	Metaphyse abs.	Diaphyse abs.	Epiphyse abs.	Metaphyse abs.	Diaphyse abs.
R	2	(18)	2	(22)	2	(100)	1	(33)	1	(25)
VR	2	(18)	3	(33)	1	(33)	2	(50)	3	(75)
VZ	7	(64)	4	(45)	1	(33)	2	(50)	2	(67)
Z	43 / 14*		24 / 14		7		6		7	
oB	54		33		10		10		10	
insg.	11	(20)	9	(27)	2	(20)	4	(40)	3	(30)
Hyp. ¹										
Grad ²										
+	8		9				4		3	
+/+	1				2			1		
++	2									
+++										

*Anzahl unveränderter Wirbel in den betroffenen Abschnitten

R = ruhend, VR = vorwiegend ruhend, VZ = vorwiegend zellig, Z = reinzellig

¹Hyp. = Hyperostosis

²Grad siehe Material und Methode Seite 21

Tab. 9d Häufigkeit und Ausmaß der Hyperostosisformen in der Wirbelkörpern und in den Röhrenknochen bei weibl. C5/7BL-Kontrolltieren mit ausgeprägtem Skelettbefall, Alter: 28 Monate, 8 Fälle

Form	BWSu		LWS		Humerus			Femur			Tibia		
	abs.	%	abs.	%	Epiphyse	Metaphyse	Diaphyse	Epiphyse	Metaphyse	Diaphyse	Epiphyse	Metaphyse	Diaphyse
R	7	(64)											
VR	3	(27)	6	(86)	1	(100)		1	(100)	2	(100)	1	(100)
VZ	1	(9)											
Z			1	(14)									
oB	37	/ 20*	31	/ 8	7		7	6		6		2	
insg.	48		38		8		7	8		8		3	
Hyp!	11	(23)	7	(18)	1	(13)		1	(14)	2	(25)	1	(33)
Grad ²													
+	10		6					1		2		1	
+/+			1										
++													
+++	1												

*Anzahl unveränderter Wirbel in den betroffenen Abschnitten

R = ruhend, VR = vorwiegend ruhend, VZ = vorwiegend zellig, Z = reinzellig

¹Hyp. = Hyperostosis

²Grad siehe Material und Methode Seite 21

Bei der C57BL-Maus werden insbesondere in den Brustwirbelkörpern fokal sklerosierte Areale gesehen. Auch in den Lendenwirbelkörpern dominiert die ossifizierende Phase.

Die sklerosierende Hyperostosisform wird bei den untersuchten CBA-Mäusen nicht gesehen. Sowohl in der unteren BWS wie in der LWS bestimmt die zellreiche osteolytische Phase das histologische Bild. Dabei nimmt die rein zellige Form in der BWS einen Anteil von 64% ein; in der LWS beträgt diese 45%.

Größe der Läsionen in der Wirbelsäule

Tab.10 Häufigkeit ausgedehnter Läsionen (Grad ++-+++)* in den einzelnen Wirbelkörpern bei den Mäusestämmen vergleichend, weibl. Tiere, unbehandelt (siehe Tabelle 9a-c)

	NMRI	C3Hx101/F1	CBA	C57Bl
HWS	11/48 (23%)	5/48 (10%)	-	-
BWSo	7/42 (17%)	1/42 (2%)	-	-
BWSu	13/46 (28%)	0/33	2/11 (18%)	1/11 (9%)
LWS	3/32 (9%)	0/28	0/9	0/7
Sacrum	6/33 (18%)	0/30	-	-

* Grad ++ : ausgedehnte Läsionen, wobei weniger als die Hälfte des Knochens betroffen ist

Grad +++: ausgedehnte Läsionen, wobei über die Hälfte des Knochens betroffen ist

Trotz ausgeprägten Skelettbefall bei den ausgewählten Tieren - hier vor allem NMRI- und C3Hx101/F1- Mäuse (vergleiche Tabelle 8 Seite 54) - sind die jeweiligen Wirbelkörper mehrheitlich deutlich weniger als zur Hälfte betroffen (siehe Tabelle 10). Ausgedehnte Läsionen werden am häufigsten bei den NMRI-Tieren gesehen mit einer maximalen Inzidenz von 28% in den unteren Brustwirbelkörpern gegenüber der geringsten Inzidenz von 9% in den Lendenwirbelkörpern. Ähnlich große Läsionen kommen bei den übrigen Stämmen nur vereinzelt vor und werden bei den C3Hx101/F1-Hybriden nur in der Hals- (Inzidenz: 10%) und oberen Brustwirbelsäule (Inzidenz: 2%) gesehen.

Ausgedehnte Läsionen (Grad +++) findet man ausschließlich in den Wirbelkörpern bei den NMRI-Mäusen mit einer Inzidenz von 13% in der Halswirbelsäule (6 von 48 Wirbelkörper), 4% in der oberen Brustwirbelsäule (2 von 46 Wirbelkörper) und 3% im Sacrum (1 von 33 Wirbelkörper). Bei den drei anderen Stämmen ist kein Wirbelkörper generalisiert verändert.

Vorkommen der Hyperostosis im Wirbelbogen/ Processus spinosus

Tab.11 Vorkommen der Hyperostosisformen im Wirbelbogen/
Processus spinosus bei weibl. NMRI-Mäusen,
unbehandelt, 10 Fälle, Alter: 26-31 Monate (in %)

N	HWS 37	BWSo 36	BWSu 39	LWS 31	Os sacrum 27
betroffen (%)	97	50	46	58	52
Form: R	89	83	44	0	0
VR	11	17	56	88	64
VZ	0	0	0	12	36
Z	0	0	0	0	0

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig,
Z= reinzellig

Während in der Halswirbelsäule bei den NMRI-Mäusen nahezu jeder der untersuchten Processus spinosus (P.S.) eburnisiert ist oder zumindest eine Tendenz zur Sklerosierung aufweist, sind in den übrigen Wirbelsäulensegmenten etwa nur die Hälfte der untersuchten P.S. erkrankt. Dabei rückt die zellige Komponente der Läsion von den kranialen zu den kaudalen Abschnitten der Wirbelsäule zunehmend in den Vordergrund (siehe Tabelle 11).

Tab.12 Vorkommen der Hyperostosisformen im Wirbelbogen/
Processus spinosus bei weibl. unbehandelten
C3Hx101/F1- Hybriden, 9 Fälle, Alter: 22 Monate

N	HWS 64	BWS _o 38	BWS _u 28	LWS 25	Os sacrum 27
betroffen (%)	30	0	0	24	19
Form: R	100	0	0	0	0
VR	0	0	0	16,5	0
VZ	0	0	0	67	100
Z	0	0	0	16,5	0

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig,
Z= reinzellig

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden sind 30% der P.S. in der HWS betroffen, alle weisen sklerosierte Areale auf (siehe Tabelle 12).

In der oberen und unteren BWS kommen Hyperostosisherde nur in den Wirbelkörpern vor, ohne Mitbeteiligung der Wirbelbögen/ P.S.. In der LWS und im Os sacrum werden spindelzellige Proliferate in 24% bzw. 19% der untersuchten P.S. gefunden. Wie in den betroffenen Wirbelkörpern überwiegt auch hier die Knochenresorption.

Bei den CBA-Mäusen werden keine deutlichen Herde in den P.S. gesehen, einzelne Spindelzellen kommen vor.

Bei den C57BL-Tieren sind in einer BWS die P.S. zusammen mit den Wirbelkörpern sklerotisch verändert, bei einem weiteren Fall ist ein P.S. solitär betroffen und zeigt einen vorwiegend zelligen Herd.

Vorkommen der Hyperostosis in den Röhrenknochen

Mit Ausnahme der CBA-Maus ist bei den übrigen Stämmen der Humerus deutlich weniger betroffen als Femur und Tibia (siehe Tabelle 8 Seite 54)

Befall der verschiedenen Abschnitte der Röhrenknochen

Tab.13 Häufigkeit der Hyperostosis in den einzelnen Abschnitten der Röhrenknochen ,weibl. Tiere unbehandelt (in %) (vergleiche Tab.9c-d und 15a-b)

Stamm	Alter (Mon)	Anzahl Tiere	Humerus			Femur			Tibia		
			E	M	D	E	M	D	E	M	D
NMRI	26-31	10	0	17	63	70	85	58	35	90	82
C3Hx101/F1	22	9	0	27	13	19	63	78	0	63	60
CBA	28	10	20	30	40	10	30	40	-	-	-
C57BL	28	8	13	0	0	14	25	0	25	33	-

E= Epiphyse, M= Metaphyse, D= Diaphyse

Weiterhin fällt die fehlende (NMRI, C3Hx101/F1) bis geringe Beteiligung der Humerusepiphyse auf (siehe Tabelle 13). Die Metaphyse ist bei allen drei Röhrenknochen aller 4 Mäusestämme (hier wiederum ausgenommen des Humerus beim C57BL-Stamm) häufiger betroffen als die Epiphyse, wobei das Verteilungsmuster der Herde in den einzelnen Röhrenknochen unterschiedlich ist.

Häufigkeit und Verteilung der Hyperostosisformen auf die verschiedenen Abschnitte der Röhrenknochen

Humerus: Die sklerosierende Hyperostosisform tritt im Humerus nicht auf. Bei den wenigen gefundenen Herden in den Epiphysen von CBA und C57BL-Mäusen überwiegt aber die Zubildung von Knochengewebe (siehe Tabelle 9c-d Seite 58-59). Zwei Drittel der Humerusmetaphysen weisen bei der NMRI-Maus osteoplastische Herde auf (siehe Tabelle 15a Seite 67).

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden kommen ausschließlich vorwiegend ruhende und vorwiegend zellige Herde mit gleicher Häufigkeit vor (siehe Tabelle 15b Seite 68).

Jeweils ein Drittel der betroffenen Humerusmetaphysen sind bei der CBA-Maus vorwiegend ruhend, vorwiegend zellig und reinzellig verändert.

In den Diaphysen aller drei Stämme (NMRI, C3Hx101/Fl, CBA) dominieren die zellreichen osteolytischen Hyperostosisformen, wobei die zellige Komponente in der Reihenfolge NMRI, C3Hx101/Fl, CBA zunimmt.

Femur: In Epi- und Metaphyse steht mit Ausnahme des CBA-Stammes die Tendenz zur Ossifizierung im Vordergrund. Läsionen mit Knochenzubildung überwiegen beim NMRI-Stamm auch in der Diaphyse. Bei diesem Stamm sieht man einerseits Verdichtungen der metaphysären Spongiosa mit Vergrößerung der trabekulären Struktur (Abb.19 Seite 44). Auf der anderen Seite führt die endostale Apposition von Knochengewebe zu einer lokalen unregelmäßigen Verbreiterung der betroffenen diaphysären Kortikalis mit partieller Lumenverengung. Bei fortgeschrittenen Fällen ist abschnittsweise der Markraum völlig zugemauert. Die äußeren periostalen Knochenlamellen bleiben als geschlossener Knochenmantel erhalten, so daß der Durchmesser des Röhrenknochen unverändert bleibt (siehe Abb.23 Seite 45 u. Abb.32).

Abb.32 (TWB-KO 81/1574) 29 Monate alte weibl. NMRI-Maus, unbehandelt, rechter Femur: fokale Aufhellungsherde im Schaftbereich, Verschattungen in der Schaftmitte deuten auf eine Zumauerung des Markraumes in diesem Bereich



Bei den anderen Stämmen nimmt die zelluläre Komponente im Diaphysenbereich zu.

Die Herde sind überwiegend in der Kortikalis lokalisiert, sowohl in der Meta- wie Diaphyse, und führen hier zu einer Aushöhlung der Kompakta. Lumenwärts ist die Kortikalis unregelmäßig ausgebuchtet.

Immer begrenzt eine dünne Knochenlamelle den Herd zum Knochenmark hin.

In der Diaphyse werden beim CBA-Stamm keine Hyperostosisherde gesehen.

Tibia: Bei über 12 Monate alten Mäusen ist die Tibiaepiphyse auch ohne weitere Hyperostosis im Skelett sehr kompakt.

Liegt die Schnittebene seitlich der Medianen, kann dies leicht mit einer sklerosierten Epiphyse verwechselt werden. Bei der Auswertung wurden daher nur solche Hyperostosisformen berücksichtigt, die bereits einen deutlichen Zellanteil aufweisen, d.h. vorwiegend ruhende, zellige und vorwiegend zellige Herde.

Während bei den C3Hx101/Fl-Hybriden keine Hyperostosisläsionen in der Epiphyse vorkommen, so zeigen die betroffenen Epiphysen bei den NMRI- und C57BL-Mäusen mehrheitlich vorwiegend ruhende Hyperostosisherde. Metaphyse und Diaphyse zeigen beim NMRI-Stamm ein ähnliches Bild wie im Femur.

Osteolytische Herde sind bei diesem Stamm selten, bei den C3Hx101/Fl-Hybriden die Regel. Bemerkenswert ist bei beiden Stämmen der höhere Zellanteil im fibulanahen Metaphysenbereich (Abb.19 u.20 Seite 44).

Die gefundenen Läsionen beim C57BL-Stamm zeigen stets die vorwiegend ruhende Hyperostosisform.

Größe der Hyperostosisläsionen in den Röhrenknochen

Tab.14 Anteil ausgedehnter Hyperostosisläsionen in den einzelnen Abschnitten der Röhrenknochen (Grad ++-+++) weibliche Tiere, unbehandelt (vergleiche Tab. 9c-d und 15a-b)

	NMRI	C3Hx101/F1	CBA	C57B1
Humerus E:	keine Hyp.	keine Hyp.	2/2 (100%)	0/1
M:	0/3	0/4	0/3	keine Hyp.
D:	0/12	0/2	0/4	keine Hyp.
Femur E:	4/14 (29%)	0/3	1/1 (100%)	0/1
M:	11/17 (65%)	1/10 (10%)	0/3	0/2
D:	1/11 (9%)	2/7 (29%)	1/4 (25%)	keine Hyp.
Tibia E:	3/6 (50%)	keine Hyp.	-	0/1
M:	2/18 (11%)	0/10	-	0/1
D:	5/9 (56%)	0/9	-	-

E= Epiphyse, M= Metaphyse, D= Diaphyse

Grad ++ : ausgedehnte Läsionen, wobei weniger als die Hälfte des Knochens betroffen ist

Grad +++: ausgedehnte Läsionen, wobei über die Hälfte des Knochens betroffen ist

Ähnlich wie in der Wirbelsäule werden in den Röhrenknochen häufiger bei den NMRI-Tieren ausgedehntere Läsionen gefunden als bei den anderen Mäusestämmen (siehe Tabelle 14). Im Humerus werden bei sämtlichen Mäusestämmen mit Ausnahme zweier CBA-Tiere keine Herde gesehen, die mehr als ein Viertel des jeweiligen Abschnittes (Epi-, Meta-, Diaphyse) einnehmen. Ausgedehnte Läsionen treten am häufigsten in der Femurmetaphyse von NMRI-Mäusen auf mit einem Anteil von 65%.

Generalisierte Veränderungen (Grad +++) sieht man nur in Femur und Tibia bei den NMRI-Mäusen und zwar bei 24% (4 von 17 Fällen) der betroffenen Femurmetaphysen, bei 17% (1 von 6 Fällen) der betroffenen Tibiaepiphysen, bei 11% (2 von 18 Fällen) der betroffenen Tibiametaphysen und bei 22% (2 von 9 Fällen) der betroffenen Tibiadiaphysen.

Tab.15a Häufigkeit und Verteilung der Hyperostosisformen in den Röhrenknochen, weibl. NMRI-Kontrolltiere mit ausgedehntem Skelettbefall; Alter: 26 - 31 Monate, 10 Fälle

Form	Humerus			Femur			Tibia		
	Epiphyse abs. %	Metaphyse abs. %	Diaphyse abs. %	Epiphyse abs. %	Metaphyse abs. %	Diaphyse abs. %	Epiphyse abs. %	Metaphyse abs. %	Diaphyse abs. %
R		2 (67)	5 (42)	6 (43)	5 (29)	1 (9)		3 (17)	2 (22)
VR				5 (36)	11 (65)	7 (64)	5 (83)	14 (78)	5 (56)
VZ			6 (50)	3 (21)	1 (6)	1 (9)	1 (17)	1 (5)	1 (11)
Z		1 (23)	1 (8)			2 (18)			1 (11)
oB	18	15	7	6	3	8	11	2	2
unters	18	18	19	20	20	19	17	20	11
Hyp.		3 (17)	12 (63)	14 (70)	17 (85)	11 (58)	6 (35)	18 (90)	9 (82)
Grad									
+		2	10	10	3	8	3	11	4
+/++		1	2		3	2		2	2
+++				4	11	1	3	2	5

R = ruhend, VR = vorwiegend ruhend, VZ = vorwiegend zellig, Z = reinzellig

Hyp. = Hyperostosis

Tab.15a Häufigkeit und Verteilung der Hyperostosisformen in den Röhrenknochen, weibl. C3Hx101/F1-Kontrolltiere mit ausgedehntem Skelettbefall, Alter: 22 Monate, 9 Fälle

Form	Humerus			Femur			Tibia		
	Epiphyse abs. %	Metaphyse abs. %	Diaphyse abs. %	Epiphyse abs. %	Metaphyse abs. %	Diaphyse abs. %	Epiphyse abs. %	Metaphyse abs. %	Diaphyse abs. %
R		2 (50)		3 (100)	4 (40)	2 (28,5)		1 (10)	
VR		2 (50)	2 (100)		4 (40)	2 (28,5)		2 (20)	2 (22)
VZ					2 (20)	3 (43)		5 (50)	7 (78)
Z								2 (20)	
oB	15	11	13	13	6	2	16	6	6
unters	15	15	15	16	16	9	16	16	15
Hyp.		4 (27)	2 (13)	3 (19)	10 (63)	7 (78)		10 (63)	9 (60)
Grad									
+		3	2	3	7	4		8	8
+/++		1			2	1		2	1
++----					1	2			

R = ruhend, VR = vorwiegend ruhend, VZ = vorwiegend zellig, Z = reinzellig

Hyp. = Hyperostosis

4.1.2.2. Altersabhängige Veränderungen

Erste Fälle mit Hyperostosis werden bei den C3Hx101/F1-Hybriden mit 6 Monaten, beim CBA-Stamm mit 10 Monaten und bei den NMRI- und C57BL-Mäusen mit 12 Monaten gesehen (siehe Tabelle 16).

Mit zunehmendem Alter nimmt die Hyperostosisinzidenz bei den verschiedenen Mäusestämmen zunächst zu.

Ab einem Alter von 23 Monaten weist das Skelett bei allen untersuchten NMRI-Mäusen Hyperostosis herde auf.

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden werden bereits in der Altersgruppe 19-22 Monate mit einer Inzidenz von 95% Hyperostosis herde im Skelett gefunden.

In der gleichen Altersgruppe ist das Skelett lediglich bei 63% der untersuchten CBA-Mäuse betroffen; ein weiterer deutlicher Anstieg der Inzidenz wird nicht festgestellt. Bei über 32 Monate alten CBA-Tieren nimmt die Zahl der positiven Fälle deutlich ab.

Der Anteil hyperostotisch veränderter Skelette ist beim C57BL-Stamm in jeder Altersgruppe deutlich geringer als bei den anderen Stämmen.

Die Hyperostosisinzidenz nimmt allmählich zu und erreicht in der Altersgruppe 23-26 Monate ein Maximum von 44%. Die scheinbare Abnahme bei über 32 Monate alten Tieren ist nicht signifikant.

Mit Ausnahme des C57BL-Stammes nimmt die Inzidenz in den einzelnen Skelettregionen ebenfalls alterskorreliert zu (siehe Tabelle 17 a-d Seite 71-74).

In jedem Altersabschnitt sind die einzelnen Skelettregionen beim NMRI- und C3Hx101/F1-Stamm deutlich häufiger betroffen als beim CBA- und C57BL-Stamm.

Tab. 17a Altersabhängiges Vorkommen der Hyperostosis in den einzelnen Skelettregionen bei weibl. NMRI-Kontrolltieren (M 10 und TWB-KO) (ohne Berücksichtigung der Hyperostosis-Form oder -Ausdehnung)
Zusammenfassung in 5 Altersabschnitten

Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle(%)	HWS-A.*		BWSO-A.		BWSu-A.		LWS-A.		Sacrum		Humerus		Femur		Tibia		Os ilium	
			abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
6-11	13	0	0/5		0/5		0/10		0/13		0/5		0/15		0/16		0/11		0/10	
12-18	43	26 ¹ (61)	2/4	50	2/4	50	12/41	29	10/43	23	1/4	25	7/42	17	16/45	36	1/7	14	0/8	
19-22	33	21 ² (64)	8/15	53	7/15	47	15/32	47	9/33	27	4/15	27	10/49	20	25/50	50	9/33	27	-	
23-26	20	20 ^{1,2} (100)	10/12 ³	83	10/12	83	14/20	70	9/20 ³	45	8/11	73	12/33 ⁴	36	21/33	64	15/24 ⁴	63	1/3	33
27-31	19	19 (100)	12/13	92	9/12	75	15/18	83	14/19	74	10/13	77	16/31 ⁵	52	29/33	88	19/24 ⁵	79	-	

* jeweils bezogen auf die einzelnen Abschnitte

1p=0,052
2, 3, 6p<0,001
4p<0,01
5p<0,0001

Tab. 17b Altersabhängiges Vorkommen der Hyperostosis in den einzelnen Skelettregionen bei weibl. C3Hx101/F1-Kontrolltieren, (ohne Berücksichtigung der Hyperostosis-Form bzw. -Ausdehnung)
Zusammenfassung in 5 Altersabschnitten

Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle(%)	HWS-A.*		BWSu-A.		LWS-A.		Sacrum		Humerus		Femur		Tibia		Os ilium	
			abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %
6-11	19	7 ^{2,3} (37)	3/14	21	-	3/14	21	3/19	16	1/12	8	4/27	15	2/27	7	2/27	7	0/26
15-18	9	7 ¹ (78)	5/7 ⁴	71	4/9	44	5/9	56	4/9	44	4/9	2/18 ⁴	11	4/18	22	2/18	11	4/18
19-22	21	20 ² (95)	19/20 ⁵	95	13/15	87	18/21	86	16/20	80	17/19	9/37 ³	24	26/36	72	19/34	56	23/41
23-26	21	20 ³ (95)	20/21 ⁶	95	20/21	95	19/21	91	17/21	81	17/18	21/38 ⁶	55	4/7	57	3/3	100	32/42
27-29	4	4 (100)	4/4	100	4/4	100	4/4	100	4/4	100	4/4	5/7	71	2/2	100	-	5/7	71

* jeweils bezogen auf die einzelnen Abschnitte

1p<0,001
2p<0,005
3,4,5p<0,05

Tab.17c Altersabhängiges Vorkommen der Hyperostosis in den einzelnen Skelettregionen bei weibl. CBA-Kontrolltieren (ohne Berücksichtigung der Hyperostosis-Form oder -Ausdehnung)
Zusammenfassung in 6 Altersabschnitten

Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle(%)	HWS-A.*		BWSO-A.		BWSu-A.		LWS-A.		Sacrum		Humerus		Femur		Tibia	
			abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %	abs. %
8-10	18	1 ^{12,3} (6)	0/18	0/17	0/18	0/18	0/18	0/18	1/18	6	0/18	0/36	0/36	0/34	0/32			
12-15	36	7 ^{45,6} (19)	1/26	4	1/26	4	2/36	6	2/36	6	0/26	3/62	5	3/53	6	1/50	2	
19-20	24	15 ^{62,5} (63)	2/5	40	2/6	33	8/23	35	4/24	17	1/5	2/28	7	1/25	4	0/10		
23-26	32	20 ^{62,5} (63)	-	-	0/2	10/30	33	5/32	16	-	-	11/35	31	14/38	37	1/5	20	
28-30	28	19 ^{67,9} (68)	-	-	1/1	11/26	42	8/28	29	-	-	12/24	50	10/25	40	-		
32-39	19	4 ^{21,1} (21)	-	-	-	-	-	2/14	14	1/1	1/1	1/2	1/2	1/2	3/7	43		

* jeweils bezogen auf die einzelnen Abschnitte

1, 2, 3, 4, 5, 6p<0,001
7p<0,01
8, 9p<0,005

Tab.17d Altersabhängiges Vorkommen der Hyperostosis in den einzelnen Skelettregionen bei weibl. C57BL-Kontrolltieren (ohne Berücksichtigung der Hyperostosis-Form oder -Ausdehnung)
Zusammenfassung in 5 Altersabschnitten

Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle(%)	HWS-A.*		BWS-A.		BWSu-A.		LWS-A.		Sacrum		Humerus		Femur		Tibia	
			abs. %	*	abs. %		abs. %		abs. %		abs. %		abs. %		abs. %		abs. %	
12-18	28	3 ^{1,2} (11)	-		-		1/22 6		1/28 4		-		0/24		1/23 4		-	
19-22	34	7 (21)	-		-		1/14 7		1/24 4		-		2/14 14		3/17 18		0/3	
23-26	39	17 ¹ (44)	-		-		3/15 20		8/39 21		-		2/13 15		4/22 18		1/8 13	
27-31	39	12 ² (31)	1/1		-		5/17 29		4/39 10		-		1/12 8		4/32 13		2/22 9	
32-35	8	2 (25)	0/2		-		1/4 25		0/8		-		-		1/7 6		0/6	

* jeweils bezogen auf die einzelnen Abschnitte

1p<0,005
2p<0,05

NMRI: Bei 12-26 Monate alten Tieren nimmt die Hyperostosisinzidenz vom kranialen zum kaudalen Wirbelsäulenbereich ab. Bei 23-26 Monate alten Tieren liegt die Hyperostosisinzidenz in der HWS bei 83% gegenüber nur 45% in der LWS ($p < 0,05$). In der Altersgruppe 27-31 Monate sind keine deutlichen Unterschiede in den einzelnen Wirbelsäulenabschnitten mehr erkennbar; die Inzidenz liegt zwischen 75% und 90%. Der Femur ist nahezu gleich häufig betroffen wie die Wirbelsäule. Die Tibia zeigt bei den jüngeren Tieren weniger häufig Hyperostosisherde, bei den älteren Tieren gleichen sich die Werte denen der Wirbelsäule an. Der Humerus ist deutlich seltener betroffen und erreicht bei 27-31 Monate alten Tieren eine Inzidenz knapp über 50% gegenüber 79% in der Tibia ($p < 0,05$) und 88% im Femur.

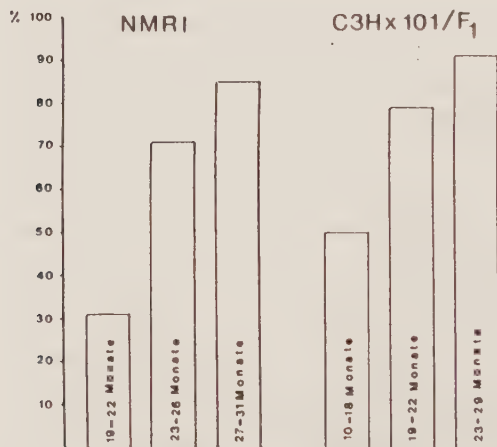
C3Hx101/Fl: Die einzelnen Skelettregionen zeigen bei den Hybriden bereits im Altersabschnitt 6-11 Monate Hyperostosisherde mit einer Häufigkeit von 7% (Femur und Tibia) bis 21% (HWS und BWSu). Die Inzidenz nimmt in den einzelnen Wirbelsäulensegmenten mit fortschreitendem Alter annähernd gleichmäßig zu (die HWS ist etwas häufiger betroffen). Sie liegt bei 19-22 Monate alten Tieren bereits über 80% und erreicht ab einem Alter von 27 Monaten in allen Abschnitten 100%. Zu jedem Zeitpunkt kommen Hyperostosisherde in den Röhrenknochen weniger häufig vor als im Wirbelsäulenbereich. In den Altersabschnitten 15-22 Monaten ist erkennbar, daß der Femur am häufigsten, der Humerus dagegen seltener betroffen ist. Bei älteren Tieren erlaubt die geringe Anzahl von histologischen Schnitten von Femur und Tibia keinen Vergleich der Hyperostosisinzidenz bei den Röhrenknochen.

CBA: Wie bei den vorgenannten Stämmen sind die untersuchten Skelettabschnitte mit zunehmendem Alter häufiger betroffen. Bis zu einem Alter von 15 Monaten werden 10% Inzidenz, bei 28-30 Monate alten Tieren 50% Inzidenz in den untersuchten Skelettabschnitten nicht überschritten.

In der Lendenwirbelsäule werden weniger häufig Hyperostosis-herde gesehen als in den anderen untersuchten Skelettregionen. Untere BWS, Humerus und Femur zeigen nur geringfügige Unterschiede in der Hyperostosisinzidenz.

C57BL: Die einzelnen Skelettabschnitte sind annähernd gleich häufig betroffen. Der scheinbar höhere Befall der Brustwirbelsäule ist ebensowenig signifikant wie die scheinbare Abnahme der Hyperostosisinzidenz in den einzelnen Skelettregionen.

Abb.33 Fälle, bei denen >5 Skelettabschnitte betroffen sind (nur solche Fälle berücksichtigt, bei denen mindestens 6 Skelettabschnitte untersucht wurden.)



Alter (Mon.)	19-22	23-26	27-31
NMRI	4/13 (31%)	8/11 (71%)	10/13 (85%)
Alter (Mon.)	10-18	19-22	23-29
C3Hx101/F1	5/10 (50%)	15/19 (79%)	21/23 (91%)

Sowohl bei den C3Hx101/F1-Hybriden als auch beim NMRI-Stamm nimmt die Zahl erkrankter Skelettabschnitte (HWS, obere und untere BWS, LWS, Sacrum, jeweils beidseits Humerus, Femur, Tibia) bei den älteren Tieren zu (siehe Abb.33 Seite 76).

Von insgesamt 11 untersuchten Skelettabschnitten sind bei den NMRI-Weibchen in der Altersgruppe 19-22 Monate bei 4 von 13 Fällen (31%) mehr als 5 Skelettabschnitte betroffen. Dieser Anteil erhöht sich auf 11 von 13 Fällen (85%) bei 27-31 Monate alten Tieren ($p < 0,01$).

Bei den C3H-Hybriden erhöht sich der Anteil der Fälle, bei denen mehr als 5 Skelettabschnitte betroffen sind von 50% in der Altersgruppe 10-18 Monate auf 91% bei 23-29 Monate alten Tieren ($p < 0,05$).

Bei den CBA- und C57BL-Mäusen lagen nur in Einzelfällen histologische Präparate von mehr als 4 Skelettregionen vor. Entsprechende Angaben sind daher bei diesen beiden Stämmen nicht möglich.

Ausdehnung des Befalls über die Wirbelsäule

Tab.18 Anzahl befallener Wirbelkörper in der Wirbelsäule (alle Grade und Formen), weibl. C3Hx101/F1-Kontrolltiere

Alter Mon.	Anzahl Fälle	Ausdehnung der Hyperostosis über die WS
		<30% 30-50% >50%
6-9	4	4 (100) - -
10-18	10	5 (50) 4 (40) 1 (10)
19-22	20	3 (15) 6 (30) 11 (55)
23-29	24	2 (8) 4 (16) 18 (75)

Tab.19 Anzahl befallener Wirbelkörper in der Wirbelsäule (alle Grade und Formen) weibl. NMRI-Kontrolltiere

Alter Mon.	Anzahl Fälle	Ausdehnung der Hyperostosis über die WS
		<30% 30-50% >50%
20-22	9	4 (44,5) 1 (11) 4 (44,5)
23-26	14	6 (43) 3 (21) 5 (36)
27-31	13	2 (15) 4 (31) 7 (54)

Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Fälle mit ausge-dehntem Befall der Wirbelsäule zu (siehe Tabelle 18 u. 19). Während bei den NMRI-Tieren erst im Altersabschnitt 27-31 Monate bei 54% der erkrankten Mäuse über 50% der Wirbelsäule verändert ist, findet man einen derartig ausgedehnten Befall der Wirbelsäule mit etwa gleicher Inzidenz bereits bei 19-22 Monate alten C3Hx101/F1-Hybriden. Bei den Hybriden erhöht sich die Inzidenz auf 75% im Altersabschnitt 23-29 Monate.

Ausdehnung des Befalls in den Röhrenknochen

Während bei den C57BL-Mäusen in jedem Zeitabschnitt die Röhrenknochen ausschließlich fokal betroffen sind, werden bei den anderen Mäusestämmen mit zunehmendem Alter Hyperostosis-läsionen gleichzeitig in mehreren Röhrenknochenabschnitten, d.h. Epi-, Meta- und Diaphyse, gefunden (siehe Tabelle 20). Eine generalisierte Erkrankung der Röhrenknochen wird bei den CBA-Mäusen nicht gesehen.

Ab einem Alter von 19 Monaten treten bei den NMRI- und C3Hx101/F1-Mäusen Hyperostosis herde erstmals in allen drei untersuchten Abschnitten (Epiphyse, Metaphyse, Diaphyse) eines betroffenen Röhrenknochens gleichzeitig auf. Der Anteil generalisiert erkrankter Röhrenknochen nimmt bei den älteren Tieren zu und liegt bei 27-31 Monate alten NMRI-Mäusen bei 21%, bei 23-26 Monate alten C3H-Hybriden bei 11%. (Von älteren C3Hx101/F1-Hybriden liegen keine histologischen Präparate von Röhrenknochen vor.)

Abgesehen vom Humerus, dessen Epiphyse nur selten betroffen ist, ergeben sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den einzelnen Röhrenknochen.

Tab.20 Ausdehnung der Hyperostosis in den Röhrenknochen

Anzahl betroffener Abschnitte	Altersabschnitte (Monate)					
	6-11	12-18	19-22	23-26	27-31	32-39
NMRI:						
1 Abschnitt		24 (96%)	27 (63%)	38 (66%)	31 (47%)	
2 Abschnitte		1 (4%)	15 (35%)	14 (24%)	21 (32%)	
3 Abschnitte			1 (2%)	6 (10%)	14 (21%)	
C3Hx101/Fl:						
1 Abschnitt	6 (75%)	6 (75%)	31 (57%)	17 (61%)	3 (43%)	
2 Abschnitte	2 (25%)	2 (25%)	19 (35%)	8 (28%)	4 (57%)	
3 Abschnitte			4 (8%)	3 (11%)		
CBA:						
1 Abschnitt		7 (88%)	3 (100%)	20 (80%)	14 (74%)	3 (100%)
2 Abschnitte		1 (12%)		5 (20%)	5 (26%)	
3 Abschnitte						
C57BL:						
1 Abschnitt		1 (100%)	5 (100%)	7 (100%)	7 (100%)	1 (100%)
2 Abschnitte						
3 Abschnitte						

Abschnitte: Epi-, Meta-, Diaphyse

Anteile der verschiedenen Hyperostosisformen in den verschiedenen Altersabschnitten

NMRI:

1) Wirbelsäule

In der HWS dominiert in jeder Altersgruppe der Anteil der osteoplastischen Formen (siehe Tabelle 21a Seite 82). Bis zu einem Alter von 26 Monaten nimmt der Anteil der sklerosierten Wirbelkörper zu (85% Inzidenz). Bei älteren Tieren werden ruhende und vorwiegend ruhende Hyperostosisformen nahezu gleich häufig gesehen (49% und 47%). Auch kaudal der HWS prägen die osteoplastischen Formen zu jedem Zeitpunkt das histologische Bild. Dabei nehmen die zellreicheren Formen dennoch mit zunehmendem Alter leicht zu.

2) Röhrenknochen

Auch in den Röhrenknochen sind osteolytische Läsionen häufiger bei älteren Tieren zu finden, wobei die Knochenzubildung in allen Abschnitten der Röhrenknochen und in allen Altersgruppen überwiegt. Zu jedem Zeitpunkt sind osteolytische Herde häufiger in der Diaphyse als in Epi- und Metaphyse zu finden.

C3Hx101/Fl: In sämtlichen untersuchten Skelettabschnitten ist auch bei den Hybriden mit fortschreitendem Alter eine Zunahme der zelligen Hyperostosisformen feststellbar (siehe Tabelle 21b Seite 83).

1) Wirbelsäule

Erste osteolytische Herde werden in der HWS im Altersabschnitt 19-22 Monate gesehen. Diese bleiben jedoch mit einem Anteil von kaum mehr als 40% auch in der nächstfolgenden Altersstufe hinter den osteoplastischen Formen zurück. In den restlichen Wirbelsäulensegmenten prägen die osteolytischen, d.h. vorwiegend zelligen und reinzelligen Läsionen bereits bei 10-18 Monate alten Tieren (bzw. beim Os sacrum erst mit 19-22 Monaten) das histologische Bild.

2) Röhrenknochen

Bei den Röhrenknochen nimmt die zellige Komponente in allen drei Abschnitten bei den älteren Tieren ebenfalls zu. Ein deutliches Überwiegen der osteolytischen Phase sieht man bei Humerus und Tibia ab 19-22 Monaten, beim Femur erst im folgenden Altersabschnitt. Fehlen in Humerus und Tibia ab einem Alter von 19 Monaten sklerosierte Areale, bilden diese beim Femur noch in der Altersgruppe 23-29 Monate mit 33% Inzidenz in der Metaphyse, bzw. 20% Inzidenz in der Diaphyse einen deutlichen Anteil.

CBA: Ein Altersvergleich ist nur in den Skelettabschnitten BWSu, LWS, Humerus und Femur möglich (siehe Tabelle 21c Seite 84). Bis zu einem Alter von 20 Monaten überwiegt die Knochenbildung in der Wirbelsäule, bei älteren Tieren dominiert dagegen die Knochenresorption. Bei 12-20 Monate alten Tieren kommen nur vereinzelt Hyperostosisherde in den Röhrenknochen vor, diese zeigen sowohl die vorwiegend ruhende als auch die vorwiegend zellige und reinzellige Hyperostosisform. Bei älteren Tieren sind die wenigen erkrankten Epiphysen von Humerus und Femur in der Regel vorwiegend osteoplastisch verändert, in Metaphyse und Diaphyse überwiegt die zellige Komponente.

C57BL: Die wenigen gefundenen Herde lassen keine altersabhängige Verteilung der Hyperostosisformen erkennen (siehe Tabelle 21d Seite 85). In allen Altersstufen werden reinzellige Läsionen seltener angetroffen als andere Hyperostosisformen.

Tab. 21a Altersassoziertes Vorkommen der Hyperostosis bei unbehandelten weiblichen NMRI-Kontrolltieren

Alter (Mon.)	Tiere insg.	Fälle	Form	HWS ¹⁾		BWS		LWS		Sacrum		Humerus		Femur		Tibia	
				%	%	%	%	%	%	%	%	Epi.	Meta.	Epi.	Meta.	Epi.	Meta.
10	10	-	C3									15	15	15	15	10	10
			R														
			VR														
			VZ														
12-18	41	26	Z														
			OB	2				7				42	40		32	5	4
			R	5	38			17	68				1		6	1	
			VR	8	62	12	100	8	32	2		2	1		5	1	5
19-22	33	21	VZ														
			Z														
			OB	11	13			6		3		43	44		21	19	13
			R	19	76	22	49	3	17			29	1	14	16	2	15
23-26	20	20	VR	5	20	16	36	11	61	9	69	1	3	50	9	33	1
			VZ	1	2	1	2	2				2	33	1	4	2	28
			Z	1	4	6	13	4	22	4	31			1	4	2	28
			OB	20	39			14		15		37	31		19	25	12
27-31	13	13	R	43	85	17	52	11	50	8	36		1	14	9	5	33
			VR	4	10	14	42	21	3	15	7	6	5	72	9	3	100
			VZ	1	2	2	6	9	20	3	14		1	14	5	63	5
			Z	1	2			5	10	4	18		1	3	1	13	1
27-31	13	13	OB	20				11		16		18	14		5	15	4
			R	25	49	6	14	9	18			8		10	8	4	20
			VR	24	47	30	70	29	59	18	62	5	42	8	42	4	20
			VZ	7				11	34	10	34	7	54	10	53	8	14
27-31	13	13	Z	2	4			3	10	1	4	5	38	1	5	1	20
												1	25	1	2	2	10
												8				1	14
												1				1	14

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig, Z= reinzellig

1) bezogen auf die einzelnen Wirbelkörper

Tab. 2lb Altersassoziiertes Vorkommen der verschiedenen Hyperostosisformen bei unbehandelten weiblichen C3Hx101/F1-Hybriden

Alter (Mon.)	Tiere insg.	Fälle	Form	HWS ¹⁾ %	BWS ⁰ %	BWSu %	LWS %	Sacrum %	Humerus			Femur			Tibia				
									Epi.	Meta.	Dia.	Epi.	Meta.	Dia.	Epi.	Meta.	Dia.		
2-5	9	0	OB	64		56	37	34											
			R																
			VR																
			VZ Z																
6-9	15	4	OB	96		60	53	36	19	17	16	23	21	12	19	18			
			R																
			VR			1	1												
			VZ Z																
10-18	13	10	OB	77	44	37	35	40	26	25	17	25	25	13	24	23			
			R	37	93			1	14										
			VR	3	7	6	33	4	36	3	43			1	25	1	50		
			VZ Z			5	33	7	39	4	36	3	43	2	50	1	50		
19-22	21	20	OB	108	35	41	24	13	37	29	29	30	15	11	27	22			
			R	44	58	4	5	2	4										
			VR	17	22	9	17	10	12	4	8	10	18	3	38	1	20	9	
			VZ Z	3	4	20	38	43	50	32	57	3	38	3	60	5	23	5	
23-29	25	24	OB	86	42	25	27	20	41	30	22	6	2	4	1	2			
			R	48	32	1	1	1	100										
			VR	38	26	7	8	9	5	7	4	6	1	8	3	15	1	20	1
			VZ Z	49	33	37	36	29	34	30	39	40	55	3	25	11	55	1	50
100																			

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, Z= vorwiegend zellig, BWS= vorwiegend bellig, Z= reinzellig

1) bezogen auf die einzelnen Wirbelkörper

Tab. 2lc Altersassoziertes Vorkommen der verschiedenen Hyperostosisformen bei unbehandelten weiblichen CBA-Kontrolltieren

Alter (Mon.)	Tiere insg.	Fälle	Form	HWS ¹⁾ %	BWS ¹⁾ %	BWSu %	LWS %	Sacrum %	Humerus			Femur			Tibia		
									Epi.	Meta.	Dia.	Epi.	Meta.	Dia.	Epi.	Meta.	Dia.
8-10	18	1	oB R VR VZ Z				1		35	35	29	35	34	23	32	33	11
12-17	49	9	oB R VR VZ Z	5 1	7 100	7 200	7 1		74	73	73	67	66	55	49	48	23
20	23	14	VR VZ Z	2	100	321 857 321	2 2	4 100	26	28	27	22	24	22	10	10	7
23-24	31	20	VR VZ Z			44 253 1148 1047	20 43 57 45		8	6	4 114 229 114 343	29	33	25			
28	25	17	VR VZ Z	1	7	33 633 2113 1056	14 22 33 45		21	19	18	22	21	8			

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig, Z= reinzellig

1) bezogen auf die einzelnen Wirbelkörper

Tab. 21 d Altersassoziiertes Vorkommen der verschiedenen Hyperostosisformen bei unbehandelten weiblichen C57BL/Kontrolltieren

Alter (Mon.)	Tiere insg.	Fälle	Form	HMS ¹⁾ %	BWSo %	BWSu %	LWS %	Sacrum %	Humerus			Femur			Tibia		
									Epi.	Meta.	Dia.	Epi.	Meta.	Dia.	Epi.	Meta.	Dia.
12-18	28	3	OB R VR VZ Z			4 1	4 1		24	24	24	22	23	23			
19-22	24	7	OB R VR VZ Z			3 1	2 1		14 1	14	14	15 3	17	17	3	3	
23-26	39	17	OB R VR VZ Z			20 1 3	25 75 4 50	3 1	14 13	14 1	12 1	18 2 1 1	21 1 67 33	21 1	8	8	5 2 67 33
27-31	39	12	OB R VR VZ Z	7 1		26 7 5 1 1	8 54 38 8 12		11 1	12	10	28 1 1 7	29 2 50 7	31 2 50	21 1	19 4	11 1
32-35	8	2	OB R VR VZ Z			4 1						7	7	7 1	6 4	1	

R= ruhend, VR= Vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig, Z= reinzellig

1) bezogen auf die einzelnen Wirbelkörper

Vorkommen der Hyperostosis im Os ilium

Bei den Mäusestämmen C57BL und C3Hx101/F1 lag eine umfangreiche Anzahl histologischer Präparate des Os ilium in den verschiedenen Altersabschnitten vor (siehe Tabelle 22).

Tab.22 Vorkommen der Hyperostosis im Os ilium

Stamm	Altersabschnitte (Monate)					
	2-5	6-9	10-18	19-22	23-26	27-29
C57BL			0/5	0/7	2/17 (12%)	0/8
C3Hx101/F1	0/16	0/18	4/26 (15%)	23/41 (56%)	32/42 (76%)	5/7 (71%)

Beim C57BL-Stamm werden insg. in 2 Präparaten (5%) Hyperostosis herde gefunden. Ab einem Alter von 17 Monaten werden bei den C3H-Hybriden Hyperostosisläsionen im Os ilium gesehen. Innerhalb des Darmbeins ist die Mehrzahl der Herde im Bereich der Verbindungsstelle mit dem Os sacrum bzw. kaudal davon lokalisiert. In allen Regionen und zu jedem Zeitpunkt beherrschen die vorwiegend oder rein osteolytischen Formen das Bild.

Vorkommen der Hyperostosis im Sternum

In Tabelle 23 ist das Vorkommen der Hyperostosis im Sternum bei den einzelnen Mäusestämmen aufgeführt.

Tab.23 Vorkommen der Hyperostosis im Sternum

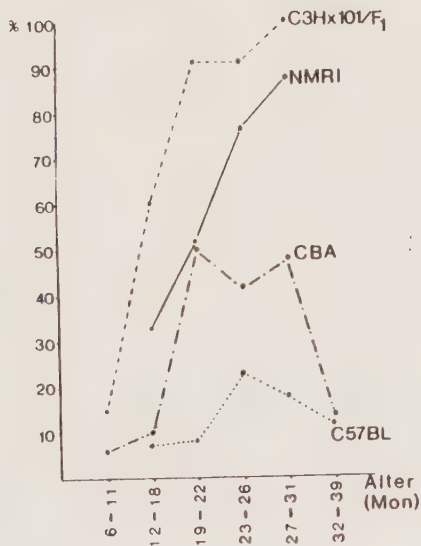
Alter	NMRI	C3Hx101/F1	CBA	C57BL
19-22	3/ 5 (60%)			
23-26	7/10 (70%)	6/6 (100%)	0/4	
27-31	10/11 (91%)		2/8 (25%)	3/9 (33%)
32-35			0/2	

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden dominieren die osteolytischen Formen. Bei den NMRI-Mäusen kommen osteolytische und osteoplastische Formen mit Ausnahme des Altersabschnittes 27-31 Monaten gleich häufig vor.

Altersabhängiges Vorkommen der Hyperostosis am Beispiel der unteren Wirbelsäule

Aufgrund des größeren Zahlenmaterials soll das altersabhängige Vorkommen der Hyperostosis am Beispiel der unteren Wirbelsäule aufgezeigt werden. (siehe Abb.34)

Abb.34 Alterabhängiges Vorkommen der Hyperostosis in der unteren Wirbelsäule (BWSu und LWS), Anzahl Tiere: NMRI:137, C3Hx101/F1:83, CBA:165, C57BL:138



Altersabschnitt:	6-11	12-18	19-22	23-26	27-31	32-39
Stamm:						
NMRI	0/13	14/43 ^{1,2}	17/33 ^{3,8}	17/22 ^{7,8}	22/25 ⁹	0/1
C3Hx101/F1	4/27	6/10 ^{3,4}	19/21 ⁵	19/21	4/4	
CBA	1/18	5/49 ^{1,3}	12/24	14/33 ⁷	13/27 ¹⁰	2/14 ¹⁰
C57BL	-	2/29 ^{2,4}	2/24 ⁸	9/39 ⁸	7/38 ⁹	1/8

1,2p<0,01 3,4,5 p<0,005 6,8p<0,001
9p<0,0001 7,10p<0,05

Erste Fälle mit Hyperostosis werden bei C3Hx101/F1-Hybriden mit 9 Monaten, Bei NMRI- sowie C57BL-Tieren mit 12 Monaten und beim CBA-Stamm mit 10 Monaten gesehen.

Bereits in der Altersgruppe 12-18 Monate sind 60% der untersuchten Wirbelsäulenabschnitte bei den C3Hx101/F1-Hybriden erkrankt. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die Inzidenz bei den NMRI-Tieren 33%; bei den beiden anderen Stämmen werden 10% Inzidenz nicht überschritten.

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden und NMRI-Mäusen steigen die Kurven in den folgenden Altersgruppen steil an und mit einem Alter von 27-31 Monaten sind sämtliche Wirbelsäulen bei den Hybriden und 88% der untersuchten Wirbelsäulen bei den NMRI-Tieren betroffen.

Mit einem Alter von 19-22 Monaten beträgt die Inzidenz bei den CBA-Tieren 50%. Sie nimmt bei den älteren Tieren nicht weiter zu und fällt bei über 30 Monate alten Mäusen steil ab (27-31 Monate: 48% Inzidenz, 32-39 Monate: 14% Inzidenz, $p < 0,05$).

Die Zahl der erkrankten Wirbelsäulen ist bei den C57BL-Mäusen zu jedem Zeitpunkt deutlich geringer als bei den vorgenannten Stämmen. Mit einem Alter von 23-26 Monaten weisen kaum mehr als 20% der Wirbelsäulenabschnitte Hyperostosis herde auf. In der folgenden Altersgruppe (27-31 Monate) nimmt die Inzidenz nicht weiter zu.

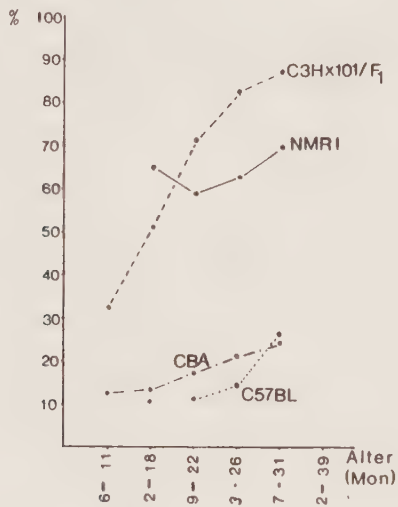
Zusammenfassend läßt sich feststellen:

Eine Inzidenz von 50% wird bei den C3Hx101/F1-Hybriden mit 12-18 Monaten, bei den NMRI und CBA-Mäusen mit 19-22 Monaten erreicht.

Sie steigt beim NMRI- und C3Hx101/F1-Stamm mit zunehmendem Alter deutlich an; bei den CBA-Mäusen ist keine weitere Zunahme festzustellen.

Bei den C57BL-Tieren wird eine Inzidenz von 23% nicht überschritten.

Abb.35 Anzahl veränderter Wirbel in den betroffenen Abschnitten, Anzahl untersuchter Wirbel: NMRI:555, C3Hx101/F1: 429, CBA:406, C57BL:175



Altersabschnitte: 6-11 12-18 19-22 23-26 27-31 32-39

Stamm:						
NMRI	-	68/105 ^{1,2}	86/147 ^{5,8}	86/137 ^{7,8}	116/166 ^{9,10,11}	-
C3Hx101/F1	10/30	25/48 ^{3,4}	110/153	137/166	28/32 ^{9,12}	-
CBA	1/8	6/44 ^{1,3}	18/98 ⁵	28/128 ⁷	30/121 ¹⁰	2/2
C57BL	-	2/19 ^{2,4}	2/17 ⁵	9/61 ⁸	19/70 ^{11,12}	1/8

1,5,7,8,10,11,12 $p < 0,0001$ 4 $p < 0,005$
 2,3,6 $p < 0,001$ 9 $p < 0,05$

Der Anteil der erkrankten Wirbel in den betroffenen Abschnitten liegt bei den NMRI-Mäusen zu jedem Zeitpunkt zwischen 60 und 70% (siehe Abb.35).

Bei den C3Hx101/F1-Hybriden sind mit einem Alter von 12-18 Monaten bereits 50% der Wirbelkörper in den betroffenen Abschnitten verändert, bei 27-31 Monaten schließlich 88% der Wirbel ($p < 0,001$).

Bei den anderen Stämmen liegt der Anteil betroffener Wirbel auch bei den älteren Tieren unter 30%.

Stammesvergleich der Altersabhängigkeit in der unteren Wirbelsäule

Betrachtet man noch einmal die Daten aus der Tabelle 21 a-d (Seite 82-85) so läßt sich beim NMRI- und CBA-Stamm eine deutliche Zunahme der Knochenresorption mit fortschreitendem Alter festzustellen.

Bei Unterscheidung zwischen vorwiegend osteoplastischen (ruhend und vorwiegend ruhend) und vorwiegend osteolytischen (vorwiegend zellig und reinzellig) Erkrankungsphasen ist erkennbar, daß beim NMRI-Stamm zu jedem Zeitpunkt die osteoplastische Phase überwiegt, während bei den CBA-Mäusen ab einem Alter von 23-26 Monaten die zellreichen Hyperostosisformen vorherrschen.

Mit Ausnahme der Altersgruppe 6-11 Monate bestimmen die vorwiegend osteolytischen Formen in den folgenden Altersgruppen das histologische Bild bei den C3Hx101/F1-Hybriden.

Bei den C57Bl-Tieren werden in der Altersgruppe 19-22 Monaten osteoplastische und osteolytische Herde zu gleichen Anteilen gesehen.

In der nächstfolgenden Altersgruppe beträgt der Anteil der osteolytischen Formen noch 45%. Bei den jüngeren und älteren Tieren sind die betroffenen Wirbelsäulen vorwiegend osteoplastisch verändert.

4.1.3. Vergleich der Hyperostosis bei den einzelnen Mäusestämmen (zusammenfassend)

In Tabelle 24 sind Unterschiede der Hyperostosis bei den einzelnen Mäusestämmen zusammenfassend gegenübergestellt.

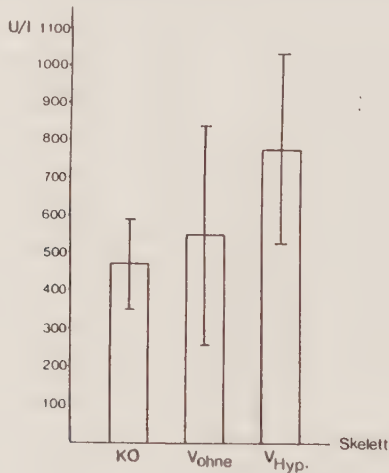
Tab.24 Vergleich der Hyperostosis bei den einzelnen Mäusestämmen (weibliche Tiere, unbehandelt)

Stamm:	NMRI	C3Hx101/Fl	CBA	C57BL
maximale Inzidenz:	19-22 Monate: 64% ab 23 Monate: 100%	19-22 Monate: 95% ab 27 Monate: 100%	19-22 Monate: 63% nicht zunehmend	23-26 Monate: 44% nicht zunehmend
Verteilung im Skelett:	polyostisch WS>Femur>Tibia>Humerus	polyostisch WS>Femur>Tibia>Humerus	fokal BWS<Humerus<Femur>LWS	fokal BWS>LWS<Femur>Humerus
bevorzugter morphologischer Typ				
1) vorwiegend	sklerosierend	osteolytisch	osteolytisch	sklerosierend
2) altersassoziiert	Dominanz osteoplast. Formen, aber Zunahme d. zelligen Komponente	Dominanz osteolytisch. Formen, mit Zunahme d. Knochenresorption	erst Knochenbildung, später dominiert Knochenresorption	Dominanz osteoplast. Formen, keine altersbedingte Veränderung d. Phasen erkennbar
Inzidenz in BWSu u. LWS:	Zunahme bis max~90%	Zunahme bis 100%	Zunahme bis 50% -> Plateau -> Abnahme	Zunahme bis ~20%
Verteil. in Röhrenkn.:	zunehmend disseminiert	zunehmend disseminiert	überwiegend fokal	ausschließlich fokal
Osteoklasten:	groß und mehrkernig	groß und mehrkernig	groß und mehrkernig	klein, mononukleär
Inzidenz der Läsionen mit Osteoblasten:	0,3%	1,1%	23%	18%
Grad der Läsionen in d.einzelnen Knochen:	+ - +++	+ - +++	+ - +++	+ - ++

4.1.4. Beziehung zwischen Hyperostosis-Vorkommen im Skelett und Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

Die alkalische Serumphosphatase wurde bei 36 gesund getöteten weiblichen NMRI-Kontrolltieren im Alter von 12 Monaten und bei weiteren 39 unbehandelten weiblichen NMRI-Versuchstieren (Tötung moribunder Tiere) gemessen. Von den 39 Versuchstieren konnten bei 18 Tieren anhand histologischer Präparate Hyperostosis im Skelett nachgewiesen werden. Bei weiteren 21 Versuchstieren waren die histologischen Schnitte (mehrheitlich von der Lendenwirbelsäule und dem Kreuzbein) negativ.

Abb.36 Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei Mäusen ohne bzw. mit Hyperostosis im Skelett



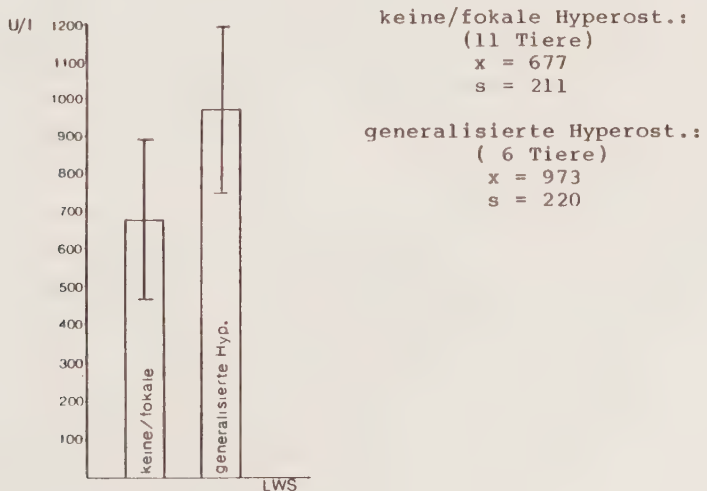
Alkal. Phosphatase im Serum
 $\bar{x}$ $x_{\min}$ $x_{\max}$ s

gesund getötete Kontrolltiere (KO)				
36 Tiere, Alter: 12 Monate	472 ¹	284	690	121
Versuchstiere, unbehandelt, (V _{ohne})				
keine Hyperostosis nachgewiesen				
21 Tiere, Alter: 15-35 Monate	552	345	1510	290
Versuchstiere, unbehandelt, (V _{Hyp})				
Hyperostosis im Skelett,				
18 Tiere, Alter: 19-34 Monate	782 ¹	306	1337	254

¹_p<0,05

Es zeigt sich, daß der Mittelwert der Serumphosphatase bei den "Hyperostosis-Tieren" gegenüber gesund getöteten Kontrolltieren ohne Hyperostosis im Skelett deutlich höher liegt, allerdings nimmt auch die Streuung der Werte erheblich zu (siehe Abb.36). Auffällig ist die hohe Streuung der Enzymwerte bei den Tieren, die verschiedene Organerkrankungen aufwiesen und bei denen keine Hyperostosis im Skelett nachgewiesen wurde. Bei einem Tier war das gesamte Skelett hochgradig hyperostotisch verändert. Hier wurde im Serum eine Enzymaktivität von 6150 U/l gemessen. Da bei den anderen Tieren der Skelettbefall geringer war, erschien es zweckmäßig, diesen Fall gesondert zu betrachten und nicht unter der 3. Gruppe in Abb.36 zu berücksichtigen. Die höchsten Enzymwerte werden bei polyostischem Befall der LWS gemessen, während bei Nichtbeteiligung bzw. bei nur monostischem Befall der LWS der Mittelwert der Serumphosphatase deutlich geringer ist (siehe Abb.37) (t-Test ist auf dem 95%-Niveau signifikant)

Abb.37 Aktivität der alkal. Serumphosphatase bei "Hyperostosis-Tieren" mit unterschiedlichem Befall der Lendenwirbelsäule



4.2. Spontanes Vorkommen ähnlicher Veränderungen bei männlichen Mäusen (NMRI, C3Hx101/F1, CBA)

Hyperostosisähnliche Veränderungen kommen bei unbehandelten männlichen Kontrolltieren deutlich seltener vor als bei weiblichen Mäusen.

Inzidenz: NMRI:	6/123 (5%)
C3Hx101/F1:	5/86 (6%)
CBA:	8/69 (12%)

Morphologie

Neben Spindelzellen werden in einigen Läsionen zusätzlich aktive Osteoblasten gesehen.

Mitosen fehlen in sämtlichen Herden.

Die wenigen gefundenen Osteoklasten sind auffällig klein und überwiegend mononukleär.

Alle Läsionen zeigen eine Tendenz zur Osteosklerose mit im Einzelfall unterschiedlich fortgeschrittenem Ossifikationsgrad. Insbesondere bei den Hybriden ist der neugebildete Knochen schwach und ungleichmäßig anfärbt und zeigt in der H.E.-Färbung basophile Kittlinien.

Wie bei den weiblichen C3Hx101/F1-Hybriden sieht man auch bei den männlichen Tieren dieses Stammes hin und wieder leere Osteozyten-Lakunen (siehe Abb.38-40 Seite 98).

Läsionen mit fraglicher Zugehörigkeit, ähnlich den beschriebenen Veränderungen bei den weiblichen Tieren, kommen mit einem deutlich höheren Anteil bei den männlichen Mäusen vor (siehe Tab.25).

Tab.25 Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit, männl.
und weibl. Kontrolltiere¹ vergleichend
(in % aller Herde)

Stamm:	NMRI		C3Hx101/F1		CBA	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
N (Herde insg.):	6	892	7	1062	10	167
Saum v. Spindelzellen		0,2		0,3	10	1
Saum v. akt. Osteobl.	17	0,1			10	0,6
Spindelzellstraßen		0,1			10	
große rundl. Kerne mit marginal kondens. Chromatin	17		14			
bizarrer Knochen		0,1				2
aktive Osteoblasten mit grobsch.Chrom.						1
großzellig leichte Polymorphie (Teil d. Zellpopulat.)				0,6		
			43		10	2,6
Ausbuchtung d. Profils		0,1	14	0,3		

¹ Daten bei weiblichen Kontrolltieren aus Tabelle 6
Seite 49

Lokalisation im Skelett

Die Läsionen kommen ausschließlich monostisch vor. Hyperostosisähnliche Herde werden vereinzelt in allen untersuchten Sklettregionen gefunden, ohne merkliche Häufung in einem bestimmten Skelettabschnitt (siehe Tab.26 a-c Seite 97).

Bei den CBA-Mäusen ist der Femur nicht betroffen.

Lokalisation im Wirbel

Bei einer CBA-Maus wird ein solitärer Herd in einem Wirbelbogen gesehen bei unverändertem Wirbelkörper.

Bei den übrigen Fällen (alle drei Mäusestämme) kommen die Läsionen ausschließlich im Wirbelkörper vor.

Lokalisation im Röhrenknochen

Humerus: Bei den erkrankten CBA- (3 Fälle) und C3Hx101/F1-Mäusen (2 Fälle) ist lediglich die proximale Humerusepiphyse betroffen.

Von 123 untersuchten männlichen NMRI-Mäusen weist nur ein Humerus Hyperostosis-ähnliche Veränderungen auf mit Lokalisation in der proximalen Meta- und Diaphyse.

Femur: in den betroffenen Femora treten die Veränderungen in der Meta- und Diaphyse auf.

Größe der Läsionen

Die betroffenen Knochen sind bei den NMRI- und CBA-Mäusen mehrheitlich fokal verändert, wobei die Läsionen weniger als 30% des Profils einnehmen.

Bei den C3H-Hybriden sind 5 von 7 betroffenen Knochen generalisiert verändert, d.h. über 50% des Profils.

Manifestationsalter

Erste positive Fälle treten bei den NMRI- und CBA-Mäusen mit 17 Monaten und bei den Hybriden mit 20 Monaten auf. Auch bei den älteren Tieren kommen nur vereinzelt Hyperostosisherde vor. Zu jedem Zeitpunkt treten die Herde solitär im Skelett auf.

Tab.26a Vorkommen der Hyperostosis bei männl.
NMRI-Kontrolltieren

Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle	betroffene Skelettregion		
			BWS	LWS	Humerus Femur
1-15	65	-			
17	11	1	1 (VR+)		
18	10	1			1 (M,D:R+)
19	14	1			1 (M:R+)
20	13	2		1 (R++)	1 (D:VZ+)
23	1	-			
24	8	1	1 (VR+)		
28	1	-			

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig,
M= Metaphyse, D= Diaphyse

Tab.26b Vorkommen der Hyperostosis bei männlichen
C3Hx101/F₁-Kontrolltieren

Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle	betroffene Skelettregion		
			HWS	Humerus	Femur
2-19	49	-			
20	5	2		1 (E:VR+)	1 (D:VR+)
21	7	1	1 (Atlas:R+++) (Axis:VR+++)		
22	6	2		1 (E:VR++)	1 (M:VZ++) (D:VR++)
23-34	19	-			

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig,
E= Epiphyse, M= Metaphyse, D= Diaphyse

Tab.26c Vorkommen der Hyperostosis bei männlichen
CBA-Kontrolltieren

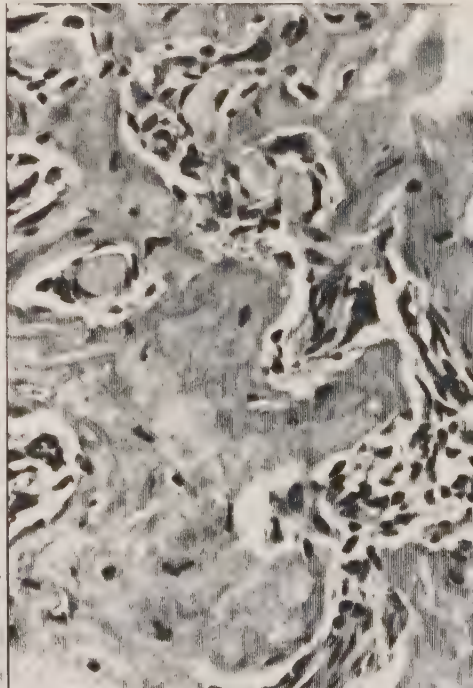
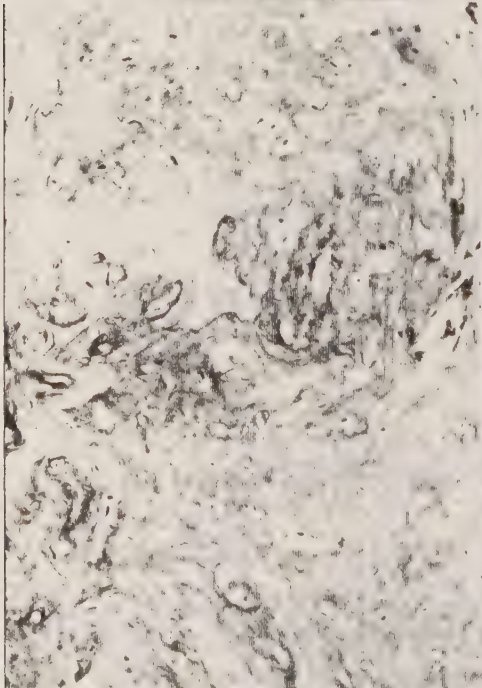
Alter (Monate)	Anzahl Tiere	positive Fälle	betroffene Skelettregion				
			HWS	BWS	LWS	Humerus	Femur
12	11	-					
15	1	-					
17	13	1		1/13			
20	15	2			1/15	1/15	E
24	17	3		2/15	1/17	1/15	E
28	12	2	1/1	1/11	1/12	1/11	E

E= Epiphyse

Abb.38 links
männl.C3Hx101/F1-Maus
unbehandelt, (RKV-S-C 76/390)
HWS: 1.u.2.Wirbelkörper
expansiv und eburnisiert
(H.E. x 25)

Abb.39 unten links
Ausschnitt aus Abb.38
weitgehend devitalisierter
Knochen (x 160)

Abb.40 unten rechts
Ausschnitt aus Abb.38
leere Lakunen, Zellen
unauffällig
(x 400)

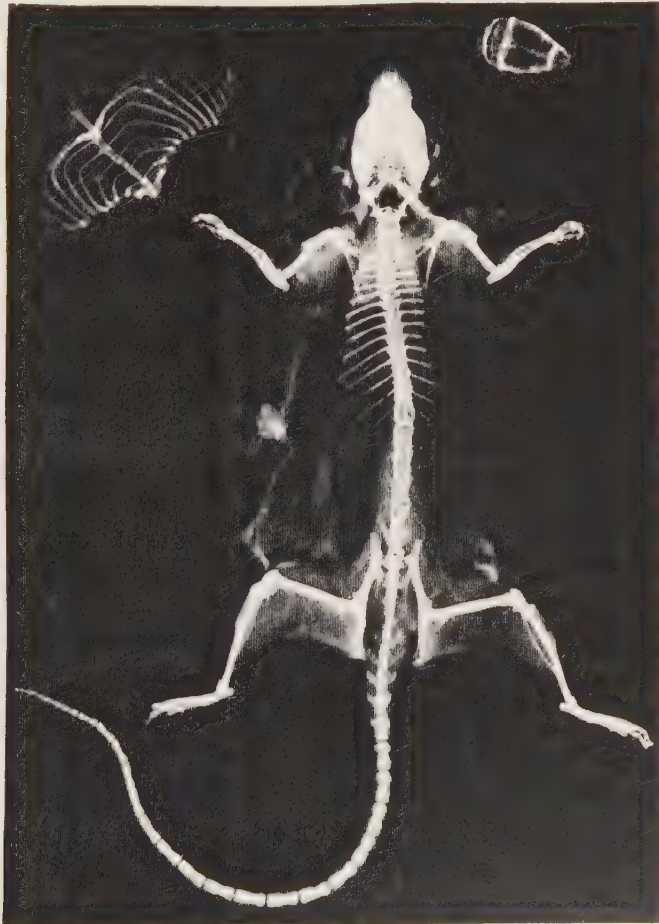


4.3. Vergleich der Hyperostosis mit ähnlichen Veränderungen
nach Inkorporation von osteotropen Radionukliden

4.3.1. Morphologische Befunde bei weibl. NMRI-Mäusen nach
Inkorporation von Thorium und Actinium mit niedriger
Aktivität

4.3.1.1. Erscheinungen im Röntgenbild und Altersabhängigkeit
(siehe Material u. Methode, 2) Seite 17)

Abb.41 26 Monate alte weibl. NMRI-Maus (TWB 0,5 81/1120)
Verabreichung von 0,5 μCi / Kg Th 227 (= 18,5 KBq)
grobfleckiges Skelett



Nach Inkorporation der osteotropen Radionuklide Thorium 227 und Actinium 227 im niedrigen Dosisbereich ist das Skelett im Vergleich zu unbehandelten NMRI-Kontrolltieren häufiger grobfleckig gezeichnet (siehe Abb.41 Seite 99)

Den Einfluß der beiden Radionuklide nach einzelner und kombinierter Verabreichung in verschiedener Dosierung auf die Häufigkeit der "grobfleckigen Lendenwirbelsäule" im Röntgenbild zeigt Tabelle 27 Seite 101.

Von 249 untersuchten unbehandelten NMRI-Weibchen nimmt die LWS nur bei 4 Fällen, alle in der Altersgruppe 28-36 Monate, einen deutlich grobfleckigen Charakter im Röntgenbild an. Früher, d.h. bereits mit 20-23 Monaten, wird diese Bild variiert bei den Versuchsgruppen gesehen.

Die Häufigkeit nimmt mit zunehmendem Alter zu.

Auffällig ist die hohe Inzidenz nach kombinierter Gabe von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Thorium 227 und 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Actinium 227. Hier liegt die Inzidenz bei 24-27 Monate alten Tieren bei 43% gegenüber keinem Fall bei den Kontrolltieren ($p < 0,0001$).

Nach Verabreichung von 1 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 im Alter von 12 Monaten gegenüber gleicher Dosierung von Th 227 im Alter von einem Monat werden keine signifikanten Inzidenzunterschiede festgestellt.

Unregelmäßige Verdichtungs- und Aufhellungsherde in der LWS mit etwas geringerer Ausprägung treten spontan erstmals mit einem Alter von 20-23 Monaten auf (4% Inzidenz), dagegen nach Gabe von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Thorium 227 bzw. 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Actinium 227 + 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Thorium 227 bereits mit 16-19 Monaten (siehe Tabelle 28).

Nach kombinierter Verabreichung von 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 + 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 wird in allen Altersabschnitten die höchste Inzidenz (28-36 Monate: 88%) erreicht.

Tab.27 Häufigkeit der "grobfleckigen Lendenwirbelsäule" im Röntgenbild bei weiblichen unbehandelten NMRI-Mäusen sowie nach Verabreichung osteotroper Radionuklide in niedriger Dosierung

Altersabschnitte: (Monate)	-15	16-19	20-23	24-27	28-36
Versuche:					
Kontrolltiere	0/16	0/29	0/77	0/70 ^{1,2,3}	4/57 ^{4,5} (7%)
0,5 µCi/kg Th 227	1/17 (14%)	0/40	2/59 (3%)	10/46 ¹ (22%)	9/37 ⁴ (24%)
1 µCi/kg Th 227 davon mit 1 Monat davon mit 12 Monaten	0/5 0/1	0/3 0/24	0/8 1/39 (3%)	1/23 (4%) 5/40 (13%)	2/11 (18%) 6/19 (32%)
+ 0,05 µCi/kg Ac 227 0,5 µCi/kg Th 227	0/6	0/20	3/32 (9%)	12/28 ² (43%)	8/17 ⁵ (47%)
0,05 µCi/kg Ac 227	0/8	0/7	2/31 (6%)	5/34 ³ (15%)	4/20 (20%)

1,5p<0,001 2p<0,0001 3p<0,005 4p<0,05

Tab.28 Häufigkeit der "grobfleckigen und fleckigen Lendenwirbelsäule" im Röntgenbild bei weiblichen unbehandelten NMRI-Mäusen sowie nach Verabreichung osteotroper Radionuklide in niedriger Dosierung

Altersabschnitte: (Monate)	-15	16-19	20-23	24-27	28-36
Versuche:					
Kontrolltiere	0/16	0/29	3/77 ^{1,23,4} (4%)	8/70 ^{5,6,7} (11%)	21/57 ⁸ (37%)
0,5 µCi/kg Th 227	1/17 (14%)	4/40 (10%)	17/59 ¹ (29%)	25/46 ⁵ (54%)	16/37 (43%)
1 µCi/kg Th 227					
davon					
a) mit 1 Monat	0/5	0/3	1/8 (13%)	11/23 (48%)	5/11 (45%)
b) mit 12 Monaten	0/1	0/24	10/39 ² (26%)	21/40 (53%)	11/19 (58%)
0,05 µCi/kg Ac 227					
+ 0,5 µCi/kg Th 227	0/6	4/20 (20%)	16/32 ³ (50%)	21/28 ⁶ (75%)	15/17 ⁸ (88%)
0,05 µCi/kg Ac 227	0/8	0/7	6/31 ⁴ (19%)	13/34 ⁷ (38%)	6/20 (30%)

1,2,5,8_p<0,001 3,6_p<0,0001 4_p<0,05 7_p<0,005

Die deutliche Zunahme des "grobfleckigen Skeletts" im Röntgenbild nach kombinierter Verabreichung von 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 und 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 gegenüber Kontrolltieren ($p < 0,0001$) sowie gegenüber der Einzelinjektion von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 ($p < 0,005$) bzw. 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 ($p < 0,001$) zeigt Tabelle 29

Tab.29 grobfleckiges und fleckiges Skelett im Röntgenbild bei weibl. NMRI-Kontrolltieren und nach Verabreichung osteotroper Radionuklide (Alter: 20 Monate)

Versuch	grobfleckig	fleckig u.grobfleckig
Kontrolltiere	4/203 (2%)	20/203 (10%) ^{1,2,3}
0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th227	13/142 (9%)	46/142 (32%) ^{1,4,5}
1 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227		
davon mit 1 Monat	2/42 (5%)	8/42 (19%)
davon mit 12 Monaten	5/99 (5%)	25/99 (25%)
0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227	12/77 (16%)	40/77 (52%) ^{2,4,6}
+ 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227		
0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227	6/85 (7%)	15/85 (18%) ^{3,5,6}

^{1,2} $p < 0,0001$

³ $p = 0,052$

⁴ $p < 0,005$

⁵ $p < 0,05$

⁶ $p < 0,001$

Nach Inkorporation von 1 $\mu\text{Ci/kg}$ (=37 KBq) Thorium 227 zeigt der Zeitpunkt der Verabreichung (mit Alter von einem Monat bzw. 12 Monaten) bei der Beurteilung des gesamten Skeletts im Röntgenbild keinen Einfluß.

4.3.1.2. Histologischer Befund

Der Einfluß von Actinium 227 (0,05 $\mu\text{Ci/kg}$) auf das morphologische Bild der Hyperostosis bei weiblichen NMRI-Mäusen:

Wie bei unbehandelten Tieren wird die Zellpopulation von spindelförmigen Zellen bestimmt.

Aktive Osteoblasten werden nur bei 0,4 % der Läsionen gesehen .

Nach Inkorporation von 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Actinium 227 nimmt die Vaskularisierung in den Läsionen deutlich zu. Die Osteoklasten sind in der Regel mehrkernig; es werden bis zu 12 Kerne gezählt.

In ossifizierenden Herden ist der Knochen in der Regel ungleichmäßig angefärbt, häufig sind die gebildeten Trabekel im Vergleich zum älteren Knochengewebe dunkler angefärbt. Kittlinien werden deutlich häufiger gesehen als bei unbehandelten Mäusen. Nicht selten bilden die Knochen trabekel ein bizarres Muster mit länglichen sinusähnlichen spitz zulaufenden Zellinseln (siehe Abb.47-49 Seite 124).

Häufig ist die Grenze zum benachbarten unverändertem Knochengewebe fließend, in einigen Fällen lassen sich die Herde scharf abgrenzen (siehe Abb.50 u.51 Seite 125).

In den Läsionen werden gehäuft einzelne polymorph gestaltete Zellen, z.T. mit grobscholligem Kernchromatin gesehen. Einen deutlichen Anteil innerhalb der Läsionen nehmen sie aber nur bei 1% aller Herde ein.

Mitosen werden nicht gesehen. Dagegen fallen extrem großzellige Läsionen auf. Zum Teil sind die Zellen als sehr große aktive Osteoblasten mit geringer Polymorphie und grobscholligem Kernchromatin ansprechbar.

Bei 8 Fällen (0,3%) ist der betroffene Knochen (meist ein Wirbelkörper) deformiert. Die Abgrenzung der Hyperostosis zu frühen intraossären Osteosarkomen fällt nicht immer leicht. Fälle mit pilzförmiger periostaler Auflagerung blieben bei der Auswertung unberücksichtigt.

Tab.30 Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit nach
Ac 227-Inkorporation, weibliche NMRI-Tiere

N (Herde insg.): 2824

-Saum von aktiven Osteoblasten	2 (0,07%)
-Saum von Spindelzellen	1 (0,04%)
-Geflecht von Spindelzellstraßen	1 (0,04%)
-Kerne mit dunkel angefärbtem Chromatin	11 (0,4%)
-zellreich, überlappend	23 (0,8%)

Herde mit fraglicher Zugehörigkeit insg.: 38 (1,3%)

Tab.31 Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit nach
Th 227-Inkorporation weibliche NMRI-Mäuse

N (Herde insg.): 2226

-Saum von Spindelzellen	1 (0,04%)
-Spindelzellstraßen	3 (0,13%)
-Expansiv	1 (0,04%)

Herde mit fraglicher Zugehörigkeit insg.: 5 (0,2%)

Herde mit fraglicher Zugehörigkeit treten mit einer Inzidenz von 1,3% auf (siehe Tab.30) gegenüber einer Inzidenz von 0,6% bei unbehandelten NMRI-Mäusen (vergleiche Tabelle 6).

Ein ähnliches Bild wird im Skelett weiblicher NMRI-Mäuse nach Inkorporation von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Thorium 227 gesehen.

Nur bei 0,6% der Herde werden die Spindelzellen von aktiven Osteoblasten begleitet.

Herde mit fraglicher Zugehörigkeit treten mit einer Inzidenz von 0,2% auf (siehe Tabelle 31).

Bei 5 Fällen (0,2%) werden zahlreiche polymorphe Zellen mit grobscholligem Chromatin, davon bei 2 Fällen (0,09%) vereinzelt Mitosen gesehen.

Die ultrastrukturellen Befunde entsprechen denen bei unbehandelten NMRI-Mäusen

4.3.1.3. Altersassoziation des histologischen Befundes

Erste Fälle mit Hyperostosis treten bei den Kontrolltieren mit 12 Monaten auf, nach Inkorporation von Th 227 (0,5 $\mu\text{Ci/kg}$) mit 14 Monaten und nach Ac 227- Gabe (0,05 $\mu\text{Ci/kg}$) mit 11 Monaten.

Wie schon mit Hilfe des Röntgenbefundes zu sehen war (siehe Tabelle 27 u. 28 Seite 101-102), nimmt die Hyperostosis-Inzidenz nach Inkorporation von Radionukliden gegenüber den spontanen Fällen deutlich zu. Nach Ac 227-Gabe (TWB-A) beträgt die Inzidenz bereits im Altersabschnitt 12-18 Monaten 94% gegenüber 65% bei unbehandelten Kontrolltieren ($p < 0,005$). Nach Gabe von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 wird erst im Altersabschnitt 19-22 Monaten eine Inzidenz von 100% gegenüber 65% bei unbehandelten Kontrolltieren, $p < 0,001$ erreicht (siehe Tabelle 32).

Tab.32 Vorkommen der Hyperostosis im Skelett bei unbehandelten weibl. NMRI- Kontrolltieren und nach Inkorporation von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Thorium 227 (TWB-0,5), bzw. 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Actinium 227 (TWB-A)

Alter (Mon.)		12 - 18			19 - 22			23 - 26			27 - 31		
Versuche :	KO	TWB-A	TWB-0,5	KO	TWB-A	TWB-0,5	KO	TWB-A	TWB-0,5	KO	TWB-0,5		
Anzahl Tiere	40	33	19	34	38	26	20	22	27	13	22		
pos. Fälle	26 65%	31 94%	11 58%	22 65%	38 100%	26 100%	20 100%	22 100%	26 96%	13 100%	22 100%		
Skelett-R.:													
HWS	-	6/6 100%	-	8/15 53%	36/36 100%	24/25 96%	10/12 83%	22/22 100%	24/27 89%	12/13 92%	21/22 95%		
BWS	-	11/11 100%	0/1	7/15 47%	30/37 81%	24/26 92%	10/12 83%	22/22 100%	24/27 89%	9/12 75%	18/21 86%		
BWSu	10/40 25%	18/18 100%	2/3 67%	14/32 44%	37/37 100%	25/26 96%	14/20 70%	21/21 100%	19/27 70%	10/13 77%	22/22 100%		
LWS	9/40 23%	28/33 85%	3/19 16%	9/34 27%	36/36 100%	15/26 58%	8/20 40%	20/21 95%	21/27 78%	10/31 77%	17/22 77%		
Os sacrum	-	10/12 83%	0/1	4/14 29%	34/36 94%	16/24 67%	8/11 73%	20/20 100%	18/25 72%	10/13 77%	19/22 86%		
Humerus	8/41 20%	13/19 68%	4/5 80%	9/49 18%	52/70 74%	15/50 30%	12/33 36%	34/40 85%	16/54 30%	13/25 52%	19/42 45%		
Os femoris	17/42 41%	37/47 79%	14/22 64%	23/52 44%	74/76 97%	49/52 94%	19/33 58%	40/43 93%	47/54 87%	22/26 85%	40/43 93%		
Tibia	-	34/44 77%	12/20 60%	9/33 27%	63/75 84%	43/50 86%	15/24 63%	41/44 93%	49/54 91%	21/26 81%	33/42 79%		
Os ilium	-	6/6 100%	1/3 33%	-	30/32 94%	1/1 100%	-	15/18 83%	6/6 100%	-	8/19 42%		
Sternum	-	6/7 86%	-	-	14/14 100%	8/10 80%	-	11/12 92%	16/20 80%	-	16/20 80%		

TWB-0,5 = 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 (= 18,5 KBq)

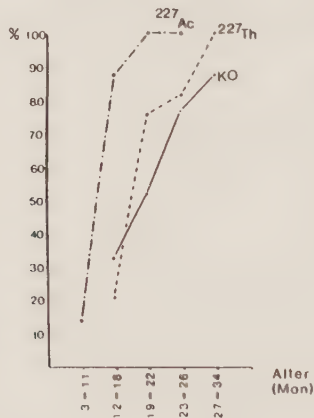
TWB-A = 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 (= 1,85 KBq)

KO = Kontrolltiere, unbehandelt (Versuchsbezeichnung: M 10 und TWB-KO)

Verglichen mit der spontan auftretenden Hyperostosis ist die Inzidenz in den einzelnen Skelettregionen nach Inkorporation von Th 227 in den unteren Altersabschnitten (12-18 und 19-22 Monaten) um das Zweifache, z.T. um das Dreifache erhöht. In den folgenden Altersabschnitten gleichen sich die Werte von Versuchs- und Kontrolltieren in den meisten Skelettregionen an. Ein weiterer Anstieg der Hyperostosis-Inzidenz wird nach Verabreichung von Ac 227 beobachtet. Hier liegt die Inzidenz in den meisten Skelettregionen höher als nach Th 227-Gabe (siehe Tab.32).

Das frühere Auftreten der Hyperostosis soll beispielhaft in der unteren Wirbelsäule (untere BWS und LWS) dargestellt werden (siehe Abb. 42).

Abb.42 Vorkommen der Hyperostosis in der unteren Wirbelsäule (BWSu und LWS), N: KO: 137; TWB-A: 98; TWB-0,5: 99



Alter (Mon.)	3-11	12-18	19-22	23-26	27-34
Kontrolltiere (KO)	0/13	14/43 ¹	17/33 ^{2,3}	17/22	22/25
TWB-A (Ac 227)	1/7	29/33 ¹	37/37 ²	21/21	-
TWB-0,5 (Th 227)	0/6	4/19	19/25 ³	22/27	22/22

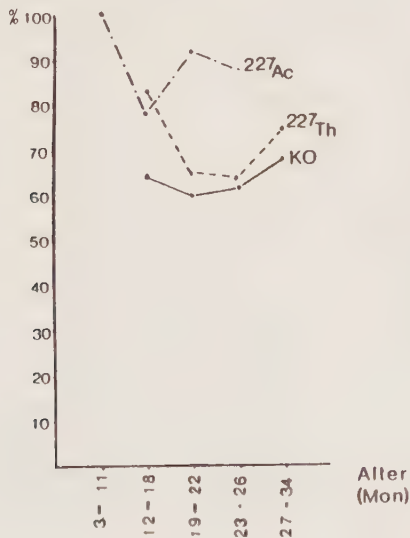
TWB-A= 0,05 μ Ci/kg Ac 227 (= 1,85 KBq)

TWB-0,5= 0,5 μ Ci/kg Th227 (= 18,5 KBq)

¹p=0,000001 ²p<0,0001 ³p=0,0505

Der Vergleich der Zeitfunktion der Hyperostosis-Inzidenz bei Kontrolltieren und nach Inkorporation von osteotropen Radionukliden (Ac 227, Th 227) zeigt einen annähernd parallelen Kurvenverlauf, wobei nach Ac 227- Gabe bereits im Altersabschnitt 12-18 Monaten eine Inzidenz von 88% erreicht wird. Ähnliche Werte werden nach Th 227-Inkorporation mit 23-26 Monaten, bei unbehandelten Kontrolltieren erst mit 27-34 Monaten gesehen.

Abb.43 Anzahl veränderter Wirbel in den betroffenen Abschnitten (BWSu u. LWS), N: KO: 555; TWB-A: 758; TWB-0,5: 656



Alter (Mon.)	3-11	12-18	19-22	23-26	27-34
Kontrolltiere (KO)	-	68/105	86/147	86/137	116/166
TWB-A (Ac 227)	10/10	167/210	318/344	170/194	-
TWB-0,5 (Th 227)	-	20/24	128/193	146/224	162/215

TWB-A= 0,05 μ Ci/kg Ac 227 (= 1,85 KBq)

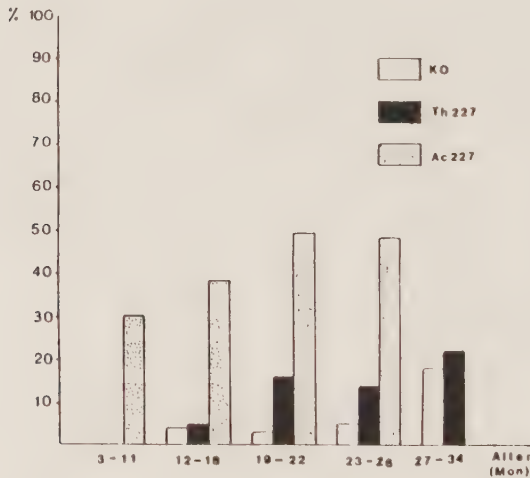
TWB-0,5= 0,5 μ Ci/kg Th227 (= 18,5 KBq)

$1p < 0,0001$

Die betroffenen Wirbelsäulenabschnitte sind sowohl bei den Kontroll- als auch Versuchstieren zu jedem Zeitpunkt polyostisch verändert, dabei werden bei den unbehandelten Mäusen im Vergleich zur Th 227 -Versuchsgruppe geringfügig häufiger, im Vergleich zur Ac 227 -Versuchsgruppe merklich häufiger unveränderte Wirbel gesehen (siehe Abb.43).

Größe der Läsionen in der Wirbelsäule

Abb. 44 Anteil ausgedehnter Läsionen (Grad ++-+++) in den betroffenen unteren Brust- und Lendenwirbelkörpern bei Kontrolltieren und nach Inkorporation von 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 (= 1,85 KBq) (TWB-A) bzw. 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 (=18,5 KBq) (TWB0,5)



Alter (Mon.)	Kontrolltiere	TWB - A	TWB - 0,5
3 - 11	-	3/10	-
12 - 18	3/68	63/167	1/20
19 - 22	3/86 ^{1,2}	156/318 ¹	20/128 ²
23 - 26	4/86	82/170	20/146
27 - 34	21/116	-	35/162

Grad ++ : ausgedehnte Läsionen, wobei weniger als die Hälfte des Knochens betroffen ist

Grad +++ ausgedehnte Läsionen, wobei über die Hälfte des Knochens betroffen ist

¹p<0,0001

²p<0,005

Der Abbildung 44 ist zu entnehmen, daß ausgedehnte Läsionen in den Brust- und Lendenwirbelkörpern sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den strahlenexponierten Versuchstieren mit zunehmendem Alter häufiger auftreten. Während auch hier die Inzidenzunterschiede bei Kontrolltieren und Versuchstieren nach Gabe von $0,5 \mu\text{Ci/kg}$ Thorium 227 nur geringfügig sind, sind nach Inkorporation von $0,05 \mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 bereits im Altersabschnitt 19-22 Monate knapp 50% der betroffenen Brust- und Lendenwirbelkörper ausgedehnt verändert gegenüber einer Inzidenz von nur 3% bei den Kontrolltieren ($p < 0,0001$).

Altersassoziiertes Vorkommen der Hyperostosisformen in der unteren Wirbelsäule (BWSu und LWS)

Nach Inkorporation von osteotropen Radionukliden ist der Anteil der sklerosierten Hyperostosisläsionen zu jedem Zeitpunkt geringer als bei den Kontrolltieren (siehe Tab.33a-c). Dagegen wird die heiße, d.h. vorwiegend osteolytische Phase (vorwiegend zellig und reinzellig) nach Inkorporation von Ac 227 bereits bei 12-18 Monate alten Mäusen mit einem Anteil von 59% gesehen. In den folgenden Altersgruppen ändert sich das Verhältnis zwischen vorwiegend osteoplastischen und vorwiegend osteolytischen Formen bei den Versuchstieren nur wenig. Die heiße Phase manifestiert sich bei den Kontrolltieren erst im Alter von 27-31 Monaten mit einer Inzidenz von 46%. Erstmals werden osteolytische Herde bei 19-22 Monate alten unbehandelten Tieren beobachtet (13% Inzidenz). Weniger deutlich im Vergleich zu unbehandelten Mäusen sind Inzidenzabweichungen der einzelnen Hyperostosisformen nach Th 227-Gabe. Zellige und reinzellige Formen werden bereits mit 13-18 Monaten gesehen mit einer Häufigkeit von 30%. In den folgenden Altersabschnitten ändert sich dieser Wert nur geringfügig.

Tab.33a Häufigkeit der Hyperostosisformen in den betroffenen Wirbelsäulenabschnitten (BWSu und LWS) bei unbehandelten weiblichen NMRI- Kontrolltieren

Alter (Mon.)	12-18	19-22	23-26	27-31
Form: o.B.	37	61	51	50
R	45 (66)	54 (63)	26 (30)	8 (7)
VR	23 (34)	21 (24)	37 (43)	55 (47)
VZ		1 (1)	16 (19)	26 (22)
Z		10 (12)	7 (8)	27 (24)
insgesamt:	105	147	137	166

Tab.33b Häufigkeit der Hyperostosisformen in den betroffenen Wirbelsäulenabschnitten (BWSu und LWS) nach Inkorporation von 0,05 μ Ci/kg Ac 227 (TWB-A)

Alter (Mon.)	3-11	12-18	19-22	22-26
Form: o.B.	0	43	26	24
R	2 (20)	16 (10)	24 (8)	3 (2)
VR	7 (70)	52 (31)	115 (36)	60 (35)
VZ	1 (10)	86 (51)	147 (46)	89 (52)
Z		13 (8)	32 (10)	18 (11)
insgesamt:	10	210	344	194

Tab.33c Häufigkeit der Hyperostosisformen in den betroffenen Wirbelsäulenabschnitten (BWSu und LWS) nach Inkorporation von 0,5 μ Ci/kg Th 227 (TWB-0,5)

Alter (Mon.)	13-18	19-22	23-26	27-34
Form: o.B.	4	65	78	53
R	9 (45)	40 (31)	12 (8)	28 (17)
VR	5 (25)	62 (48)	82 (56)	92 (57)
VZ	2 (10)	25 (20)	47 (32)	40 (25)
Z	4 (20)	1 (1)	5 (4)	2 (1)
insgesamt:	24	193	224	215

Verteilung der Hyperostosisherde in den einzelnen Regionen der Röhrenknochen (siehe Tabelle 34)

Während die proximale Humerusepiphyse bei unbehandelten weiblichen NMRI-Mäusen nur sehr selten betroffen ist (2% Inzidenz), sieht man dort Läsionen nach Ac 227- Gabe mit einer Inzidenz von 87% ($p < 0,0001$), nach Th 227-Gabe von 49% ($p < 0,0001$).

Auch in Femur und Tibia sind die Epiphysen bei den strahlen-exponierten Versuchstieren deutlich häufiger betroffen; im Femur nimmt die Inzidenz um das Dreifache, in der Tibia um das Zwei- bis Zweieinhalbfache zu.

In der Meta- und Diaphyse sind die Abweichungen weniger deutlich. In der Metaphyse von Femur und Tibia werden auch bei den Versuchstieren häufiger Hyperostosisherde gesehen als in der Diaphyse.

In der Humerusdiaphyse nimmt die Inzidenz nach Gabe der Radionuklide ab, dennoch ist die Diaphyse geringfügig (Ac 227) bzw. deutlich (Th 227) häufiger betroffen als die Metaphyse.

Tab. 34 Verteilung der Hyperostosisherde in den Röhrenknochen bei NMRI- Kontrolltieren (KO), nach Inkorporation von 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227 (TWB-A) bzw. 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Th 227 (TWB-O,5), Alter: 12-34 Monate

KO		$\frac{^{227}\text{Ac}}{^{227}\text{Th}}$		KO		$\frac{^{227}\text{Ac}}{^{227}\text{Th}}$		KO		$\frac{^{227}\text{Ac}}{^{227}\text{Th}}$	
E: 2%		87%	49%	E: 29%		94%	94%	E: 41%		100%	100%
M: 36%		37%	19%	M: 68%		65%	63%	M: 94%		77%	62%
D: 72%		42%	43%	D: 41%		48%	37%	D: 56%		64%	51%



Humerus

Femur

Tibia

	KO	TWB-A	TWB-O,5	KO	TWB-A	TWB-O,5	KO	TWB-A	TWB-O,5
Epiphyse (E)	1/47 (2)	90/104 (87)	35/71 (49)	28/95 (29)	142/151 (94)	153/162 (94)	20/49 (41)	149/149 (100)	145/161 (90)
Metaphyse (M)	17/47 (36)	37/100 (37)	13/69 (19)	65/95 (68)	102/158 (65)	101/161 (63)	46/49 (94)	108/14/ (77)	101/164 (62)
Diaphyse (D)	34/47 (72)	41/97 (42)	32/75 (43)	38/92 (41)	65/135 (48)	58/157 (37)	20/36 (56)	63/98 (64)	57/111 (51)

4.3.2. Morphologische Befunde nach wiederholter Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 μ Ci/kg alle 3,5 Tage (= 1332 KBq) Versuchsbeginn mit vier Wochen)

4.3.2.1. Weibliche C3Hx101/F1-Tiere

Der Anteil der Läsionen mit aktiven Osteoblasten - als begleitende oder dominierende Zellpopulation - nimmt nach Inkorporation von Radium 224 zu (5% Inzidenz). In einigen Herden (0,1% Inzidenz) werden extrem große osteoblastenähnliche Zellen gefunden (siehe Tabelle 35). Es treten vermehrt polymorphgestaltete Zellen mit grobscholligem oder mehr getüpfeltem Kernchromatin auf, z.T. sind die Zellen kleiner als gewöhnlich, häufiger werden an Stelle der bekannten spindelförmigen Zellen große Zellen mit abgerundeten Zellkernen gesehen. Extrem zell-dichte Läsionen mit sich überlappenden Zellen kommen vor.

Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit kommen mit einer Häufigkeit von 1,9% vor gegenüber 1,2% bei unbehandelten Tieren (siehe Tabelle 35).

Tab.35 Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit nach Ra 224-Inkorporation, weibl. C3Hx101/F1-Hybride

N (Herde insg.): 1024

-Saum von aktiven Osteoblasten	12 (1,2%)
-Saum von Spindelzellen	4 (0,4%)
-große aktive Osteobl. und Spindelzellen	1 (0,1%)
-kleinzellig, rundl., chromatinreich, nekrotischer Knochen	2 (0,2%)

Herde mit fraglicher Zugehörigkeit insg.	19 (1,9%)
--	-----------

Häufiger als bei den unbehandelten Hybriden werden Knochennekrosen mit leeren Osteozytenlakunen gesehen.

Analog zu den Versuchen mit Th 227 und Ac 227 bei weiblichen NMRI-Mäusen kommt es nach Inkorporation von Radium 224 bei weiblichen Hybriden zu einer Vorverlegung des Manifestationsalters (siehe Tabelle 36).

Tab.36 Vorkommen der Hyperostosis im Skelett bei unbehandelten weiblichen C3Hx101/F1-Hybriden (KO) und nach Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 µCi/kg alle 3,5 Tage) (Ra)

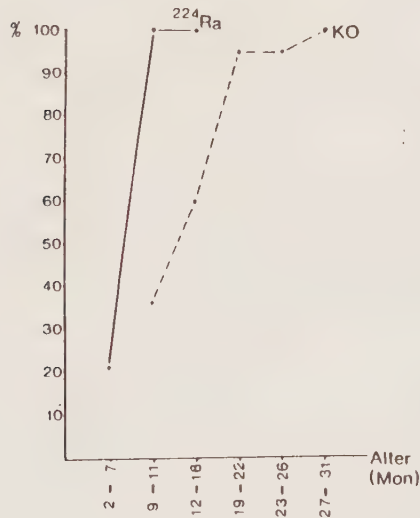
Alter (Mon.)	2 - 8		9 - 11		12 - 18		19 - 22		23 - 26		27 - 29	
Versuche:	KO	Ra	KO	Ra	KO	RA	KO	RA	KO	RA	KO	RA
Anzahl Tiere	16	14	11	23	9	36	21		27		4	
pos. Fälle	2 (13)	6 (43)	5 (45)	21 (91)	7 (78)	36 (100)	20 (95)		26 (96)		4 (100)	
Skelett-Reg.:												
HWS	0/16	1/14 (7)	3/6 (50)	13/14 (93)	5/9 (56)	34/36 (94)	19/20 (95)		20/21 (95)		4/4 (100)	
BWS	-	-	-	4/5 (80)	4/9 (44)	34/36 (94)	13/15 (87)		20/21 (95)		4/4 (100)	
BWSu	0/16	3/14 (21)	3/6 (50)	16/18 (89)	5/9 (56)	35/36 (97)	18/21 (86)		19/21 (90)		4/4 (100)	
LWS	0/16	2/14 (14)	3/11 (27)	14/16 (88)	4/9 (44)	34/36 (94)	16/20 (80)		17/21 (81)		4/4 (100)	
Os sacrum	0/15	2/14 (10)	1/5 (20)	12/13 (92)	4/9 (44)	30/34 (88)	17/19 (89)		17/18 (94)		3/3 (100)	
Humerus	1/31 (3)	5/26 (19)	3/12 (25)	14/22 (64)	2/18 (11)	42/65 (65)	9/37 (24)		21/38 (55)		5/7 (71)	
Os femoris	1/31 (3)	4/26 (15)	1/12 (8)	20/23 (87)	4/18 (22)	56/68 (82)	26/36 (72)		4/7 (57)		2/2 (100)	
Tibia	0/32	5/26 (19)	2/11 (18)	18/21 (86)	2/18 (11)	53/70 (76)	19/34 (56)		3/3 (100)		-	
Os ilium	0/30	0/28	0/12	7/23 (30)	4/18 (22)	42/71 (59)	23/41 (56)		32/42 (76)		5/7 (71)	
Sternum	-	-	-	0/1	-	2/2 (100)	-		6/6 (100)		-	

Mit 9-11 Monaten zeigen bereits 91% der Versuchstiere Hyperostosis-ähnliche Läsionen gegenüber einer Inzidenz von 45% bei unbehandelten Kontrolltieren ($p < 0,005$).

In jedem Altersabschnitt sind sämtliche Skelettregionen bei den strahlenexponierten Versuchstieren häufiger betroffen als bei den Kontrolltieren.

Das frühere Auftreten von Hyperostosisläsionen in der Brust- und Lendenwirbelsäule gegenüber Kontrolltieren zeigt Abb.45.

Abb.45 Altersabhängiges Vorkommen der Hyperostosis in der unteren Wirbelsäule (BWSu und LWS) bei weibl. C3Hx101/F1- Kontrolltieren (KO) und nach Gabe von Ra 224 ($72 \times 0,5 \mu\text{Ci/kg}$ alle 3,5 Tage)

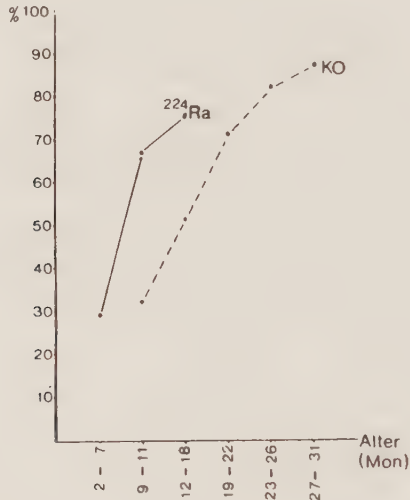


Alter (Mon)	2-7	9-11	12-18	19-22	23-26	27-31
KO	0/16	4/11	6/10 ¹	19/21	19/21	4/4
Ra 224	3/14 ²	11/11	24/24 ^{1,2}	-	-	-

$1p < 0,005$

$2p = 0$

Abb. 46 Anzahl veränderter Wirbelkörper (BWSu und LWS) in den betroffenen Abschnitten (N: KO 429, ²²⁴Ra 343)



Alter (Mon)	2-7	9-11	12-18	19-22	23-26	27-31
KO	-	10/30 ¹	25/48 ²	110/153	137/166	28/32
Ra 224	8/27	97/143 ¹	131/173 ²	-	-	-

¹p<0,001

²p<0,005

Die Anzahl veränderter Wirbelkörper in den betroffenen Brust- und Lendenwirbelsäulen ist im entsprechenden Altersabschnitt bei den Versuchstieren ebenfalls deutlich höher als bei unbehandelten Tieren (vergleiche Abb. 46).

Bei isolierter Betrachtung der unteren Wirbelsäule (untere BWS und LWS) dominieren stets die gemischten Hyperostosisformen. Früher als bei den Kontrolltieren, d.h. bereits mit 9-11 Monaten werden bei den Versuchstieren vorwiegend osteolytische Läsionen gesehen. In der folgenden Altersgruppe sind Unterschiede in der Inzidenz der einzelnen Hyperostosisformen weniger deutlich (siehe Tabelle 37).

Tab. 37 Häufigkeit der Hyperostosisformen in den betroffenen Wirbelsäulenabschnitten (BWSu und LWS) bei weiblichen C3Hx101/Fl-Hybriden, Kontrolltiere (KO) und nach Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 µCi/kg alle 3,5 Tage) (Ra)

Alter (Mon.)	2-7		9-11		12-18		19-22		23-26		27-31	
	KO	Ra	KO	Ra	KO	Ra	KO	Ra	KO	Ra	KO	Ra
Form: o.B.		19	20	46	23	42	43		29		4	
R				9 (9)		8 (6)	4 (4)					
VR		8 (100)	10 (100)	52 (54)	3 (12)	20 (15)	8 (7)		14 (10)			
VZ				31 (32)	13 (52)	85 (65)	61 (55)		47 (34)		10 (36)	
Z				5 (5)	9 (36)	18 (14)	37 (34)		76 (56)		18 (64)	
insgesamt:	-	27	30	143	48	173	153	-	166	-	32	-

R= ruhend, VR= vorwiegend ruhend, VZ= vorwiegend zellig, Z= zellig

4.3.2.2. Männliche C3Hx101/F1-Tiere

Nach Inkorporation von Radium 224 werden bei männlichen C3Hx101/F1-Hybriden gehäuft aktive Osteoblasten in den Hyperostosis-ähnlichen Herden gesehen (siehe Abb.53).

Diese werden begleitet von einer geringeren Zahl spindelförmiger Zellen, in vorwiegend osteolytischen Herden von mehrheitlich kleinen mononukleären Osteoklasten.

Die Läsionen zeigen häufig eine Zubildung von Knochengewebe, in der Regel mit bizarrem Trabekelmuster. Nicht selten ist der neugebildete Knochen zarter und ungleichmäßig angefärbt, häufig mit zahlreichen leeren Osteozytenlakunen.

Neben den bereits beschriebenen Veränderungen bei den spontan auftretenden Fällen, kommen gehäuft polymorph gestaltete Zellen mit grobscholligem Kernchromatin vor.

Diese sind z.T. ungewöhnlich groß, teils als aktive Osteoblasten ansprechbar. Zum anderen treten Zellen mit großen runden Kernen und getüpfeltem Kernchromatin auf. In diesen Arealen werden vereinzelt Mitosen gefunden.

Herde mit fraglicher Zugehörigkeit kommen mit einer Häufigkeit von 7% vor. Davon ist bei 2 Fällen (0,75%) der betroffene Knochen deutlich deformiert. Bei 17 Fällen (6,4%) wird ein Saum von aktiven Osteoblasten an den Trabekeloberflächen gesehen.

Nach wiederholter Inkorporation von Radium 224 werden analog zu den weiblichen C3Hx101/F1-Hybriden auch bei den männlichen Mäusen dieses Stammes Hyperostosis-ähnliche Veränderungen zu einem früheren Zeitpunkt gesehen (siehe Tabelle 38). Bis zu einem Alter von 2-19 Monaten wird bei den unbehandelten Männchen kein Hyperostosis-Befall festgestellt (siehe Tabelle 26b Seite 97). Dagegen weisen bereits im Altersabschnitt 15-17 Monate 79% der strahlenexponierten Tiere Hyperostosis-ähnliche Läsionen im Skelett auf. Bei allen untersuchten 18-21 Monate alten C3H-Hybriden konnte ein Skelettbefall nachgewiesen werden.

Die Inzidenz der Läsionen innerhalb der einzelnen Skelettregionen ist nur wenig unterschiedlich. Auffällig ist aber das vermehrte Vorkommen der Herde im Femur (71% Inzidenz) bei den älteren Tieren (18-22 Monate) verglichen mit der Häufigkeit der Veränderungen in Humerus (30% Inzidenz) und Tibia (25% Inzidenz).

In den einzelnen Skelettabschnitten nimmt die Häufigkeit der Läsionen mit dem Alter zu, aber sie liegt auch bei den 18-21 Monate alten Tieren in den meisten Skelettregionen unter 50%.

In gleicher Weise ist die Ausdehnung der Läsionen deutlich geringer als bei den Radium 224 exponierten weiblichen C3Hx101/F1-Hybriden. Die Ausdehnung der Veränderungen über die einzelnen Wirbelsäulenabschnitte ist der Tabelle 39 zu entnehmen. Der Anteil betroffener Wirbel in den veränderten Wirbelsäulenabschnitten nimmt nicht mit fortschreitendem Alter zu und es wird ein Anteil von 50% nicht überschritten.

Tab. 38 Vorkommen Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen im Skelett bei männlichen C3Hx101/Fl- Hybriden nach Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 µCi/kg alle 3,5 Tage), Zusammenfassung in 4. Altersabschnitten

Alter (Mon)	Anzahl Tiere	positive Fälle	HWS	BWSu	LWS	Sacrum	Humerus	Femur	Tibia	Ilium
2-9	21	0	0/18	-	0/18	0/19	0/18	0/30	0/29	0/37
10-14	13	6 46%	2/12 17%	1/2	1/13 8%	1/13 8%	2/13 15%	1/17 6%	0/17	1/15 7%
15-17	24	19 79%	5/23 22%	5/11 45%	6/24 25%	2/24 8%	5/23 22%	14/36 39%	9/34 26%	2/46 4%
18-21	22	22 100%	11/22 50%	7/17 41%	12/22 55%	10/22 55%	5/21 24%	30/42 71%	10/40 25%	7/42 17%

Tab.39 Anteil veränderter Wirbel in den betroffenen Wirbelsäulenabschnitte bei männlichen C3Hx101/F1-Hybriden nach Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 µCi/kg alle 3,5 Tage)

Alter (Mon.)	HWS		BWS _o		BWS _u		LWS		Sacrum	
10-14	2/15	12%	1/7	14%	1/5	20%	1/3	33%	2/4	50%
15-17	16/43	37%	7/33	21%	11/32	34%	2/4	50%	5/16	31%
18-21	32/103	31%	10/43	23%	20/68	29%	14/29	48%	4/14	29%

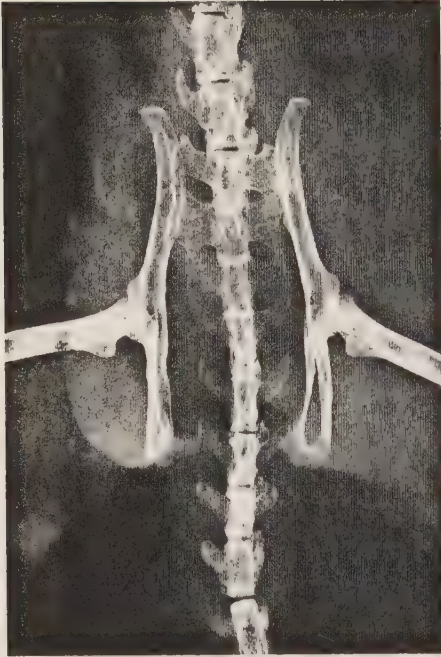


Abb.47 (TWB-0,5 81/73)
19 Monate alte weibl. NMRI-
Maus (0,5 μ Ci/kg Th227)
3. Schwanzwirbel verdichtet

Abb.48 u.links Histologie zu
Abb.47 ossifizierende Phase
mit leicht bizarrer Anordnung
der Trabekel (H.E. x 160)

Abb.49 u.rechts Ausschnitt
aus Abb.48, Spindelzellen
mit wechselnder Größe
(H.E. x 250)

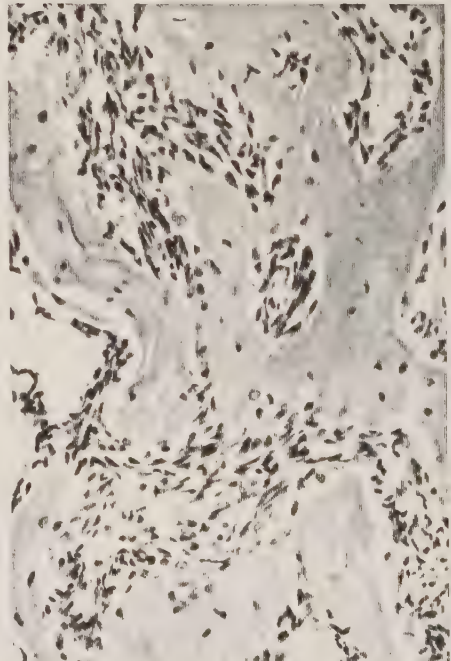
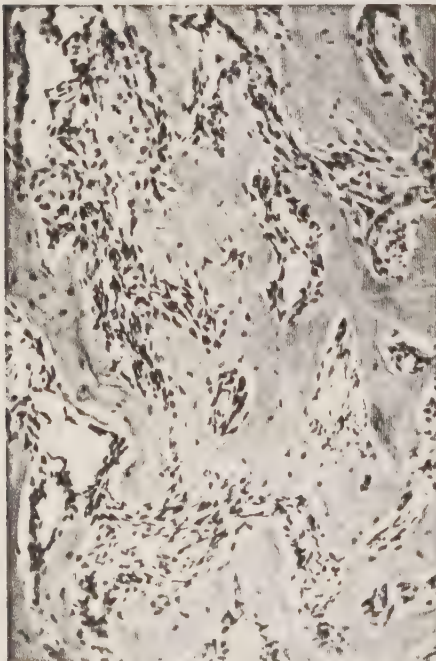




Abb.50 (TWB-0,5 80/1336)
17 Monate alte weibl. NMRI-
Maus, (0,5 μ Ci/kg Th 227),
umschriebene Verdichtung
im rechten Os ilium

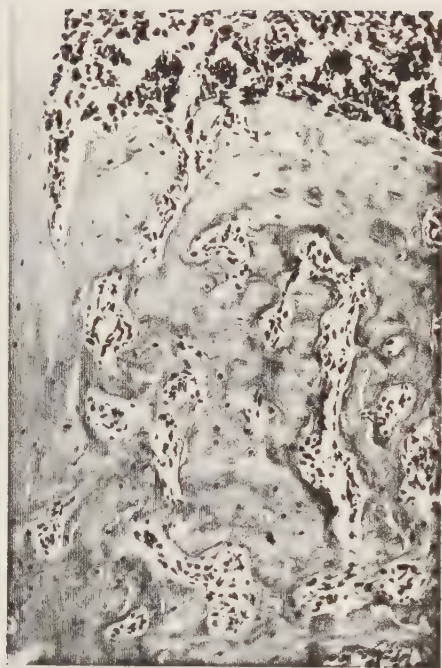


Abb.51 Histologie zu Abb.50
scharfe Begrenzung zum Knochen
mark (H.E. 160x)

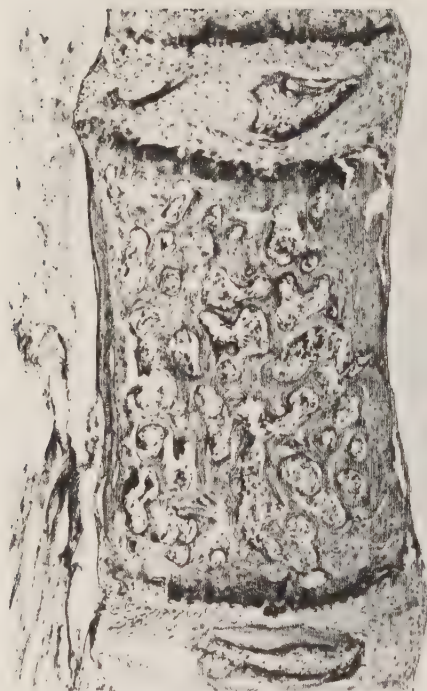


Abb.52 16 Monate alte weibl.
NMRI-Maus (TWB-A 80/1363)
(0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Ac 227)
6. Halswirbelkörper mit weiten
Marksinus
(H.E. x 63)

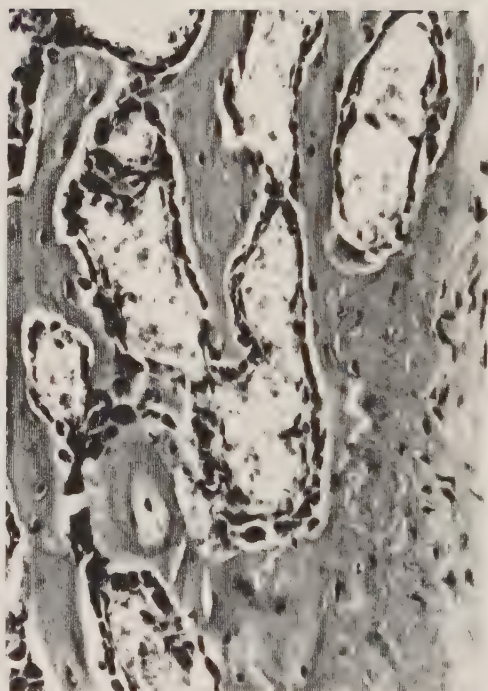


Abb.53 18 Monate alte männl.
C3Hx101/F1- Maus (RKVS-D 111)
(72 x 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Ra 224)
Femurdiaphyse: weite Marksinus
Aktive Osteoblasten an den end-
ostalen Oberflächen (H.E. x 400)

5. Diskussion

5.1. Lichtmikroskopischer Befund

Die hier vorgestellte Hyperostosis der Maus ist charakterisiert durch spindelzellige Proliferate in den Markräumen begleitet von zahlreichen mehrkernigen Osteoklasten mit und ohne Kontakt zur Knochenoberfläche, zahlreichen weitgestellten Blutgefäßen und der Zubildung von Knochengewebe.

Das im Einzelfall unterschiedliche morphologische Bild veranlaßte die Einteilung in vier Stadien:

- 1) ruhende, osteosklerotische Phase
- 2) vorwiegend ruhende bzw. osteoplastische Phase
- 3) vorwiegend zellige bzw. vorwiegend osteolytische Phase
- 4) reinzellige bzw. osteolytische Phase

Diese Klassifizierung entspricht weitgehend der von Miller et al (1943) verwendeten Einteilung.

Andere Autoren weisen nicht auf unterschiedliche morphologische Formen hin.

Übereinstimmend mit den Befunden anderer Autoren führt in den Frühstadien dieser Osteopathie eine herdförmige Proliferation von spindeligen Zellen in den Markräumen gefolgt von der Bildung neuen Knochengewebes zu einer zunehmenden Verdrängung des blutbildenden Knochenmarks (Cottier 1961, 1964; Vaughan 1973; Sass u. Montali 1980; Yamasaki u. Itakura 1985). Auffällig bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Mäusen ist die Bildung von Knochengewebe bei weitgehendem Fehlen von aktiven Osteoblasten. Demgegenüber wird von anderen Autoren die Anwesenheit von Osteoblasten erwähnt, jedoch stets in Verbindung mit fibroblastenähnlichen Zellen (Miller et al 1943; Cottier 1961, Cottier et al 1964; Vaughan 1973; Yamasaki u. Itakura 1985).

Die fibroblastenähnlichen Zellen, von einigen Autoren auch direkt als Fibroblasten und Fibrozyten angesprochen (Cottier 1961, Cottier et al 1964; Yamasaki u. Itakura 1985), sind vermutlich identisch mit den hier gefundenen Spindelzellen.

Die in der Regel fehlende bis geringe Osteoblastentätigkeit läßt bei den vorgestellten Läsionen eine Osteoid-Synthese seitens der Spindelzellen vermuten. Die Osteoid-Produktion ist im Goldner Präparat nachgewiesen worden.

Mit fortschreitendem Alter dehnen sich die Läsionen schrittweise über den Markbereich aus (Cottier et al 1964; Yamasaki u. Itakura 1985). Ein deutlich verminderter Befall der Kortex, wie sie Miller et al (1943) bei der NBT-Maus herausstellen, kann bei den hiesigen Mäusen nicht bestätigt werden. Übereinstimmend mit Literaturdaten bleibt der Knochenumbau in der Regel auf den endostalen Bereich beschränkt. Periostale Zubildungen werden nicht gesehen (Cottier et al 1964; Vaughan 1973). Auf eine Deformierung der veränderten Knochen wird nicht hingewiesen und ist auch bei unseren Mäusen nicht typisch.

Bei den in der Literatur beschriebenen Mäusestämmen führt der Knochenanbau in den fortgeschrittenen Läsionen zu einer zunehmenden Obliteration der Markräume durch wechselnd breite, vielfach miteinander verbundene Knochenbälkchen. Das hämatopoetische Gewebe wird bis auf wenige Inseln oder vollständig ersetzt. Die verbleibenden Markräume enthalten ein zellreiches, von vielen weiten Blutsinus durchsetztes fibröses Mark. Nach Cottier (1961) wird ein anfänglich gebildeter geflechtartiger Knochen später durch lamellären Knochen ersetzt. In den eigenen Untersuchungen zeigt das Knochengewebe dagegen auch in den frühen Stadien eine lamelläre Struktur. Mosaikartige Muster, wie sie Cottier (1961) und Miller et al (1943) beschreiben, werden bei den hiesigen Mäusen selten ausgebildet.

In ähnlicher Weise werden mosaikartige Muster von anderen Autoren ausdrücklich verneint (Loutit, Corp, Adran 1976; Loutit, Samson, Carr 1976).

Der Knochenumbau wird bei einigen Stämmen von prägnanten resorptiven Prozessen begleitet: NBT (Miller et al 1943), Swiss (Cottier 1961, Cottier et al 1964), B6C3F1 (Sass u. Montali 1980), CFl (Finkel et al 1969).

Osteolytische Läsionen sind insbesondere für die C3Hx101/F1-Hybriden charakteristisch.

Zahlreiche, z.T. auffällig große und häufig mehrkernige Osteoklasten werden insbesondere in stark vaskularisierten Läsionen gefunden. Dieses Bild wird als "heiße Phase" mit erhöhter Zellaktivität interpretiert.

Die von kranial nach kaudal zunehmende zelluläre Aktivität in der Wirbelsäule spricht für einen möglichen Einfluß der dynamischen Belastung auf die Knochenumbauvorgänge.

Mit zunehmendem Alter nehmen die osteolytischen Reaktionen bei allen hier untersuchten Mäusestämmen zu, wenngleich die Zubildung von Knochengewebe beim NMRI-Stamm überwiegt.

Diese Beobachtung steht im Widerspruch zu der Vermutung von Sass und Montali (1980), die bei B6C3F1-Mäusen die Sklerosierung als das Endstadium des Prozesses interpretieren. Die Frage, inwieweit bei älteren Mäusen die vermehrt zellreichen Läsionen nicht die stabile Phase erreichen, bleibt letztendlich offen. Analog zu eigenen Beobachtungen weist auch Cottier (1961) auf eine vermehrte Osteoklastentätigkeit mit zunehmendem Alter hin. Demnach wird der Knochenumbau ständig aufrechterhalten, eine mögliche Aktivierung bereits ruhender Herde ist nicht auszuschließen.

5.2. Genetischer Aspekt

Das Vorkommen der Hyperostosis im Skelett zeigt deutliche stammspezifische Unterschiede, was eine unterschiedliche genetische Disposition vermuten läßt.

Bei der NMRI- und C3Hx101/F1-Maus treten die Veränderungen schon frühzeitig systemisch im Skelett auf, während bei CBA- und C57Bl-Mäusen der lokale Charakter der Erkrankung auch in fortgeschrittenen Fällen im Vordergrund steht. In ähnlicher Weise heben Finkel et al (1969) den monostischen Befall bei CF1-Mäusen hervor. Vergleichbare Angaben gehen aus weiteren Literaturdaten nicht hervor, da die meisten Autoren die histologische Untersuchung auf einzelne Skelettregionen beschränkten.

Tab.40 Inzidenz Hyperostosisähnlicher Veränderungen bei verschiedenen Mäusestämmen, weibliche Tiere

Stamm	Inzidenz	Alter (Mon.)	Autor
NMRI	54/66 (82%)	ab 19	eigene Untersuchungen
C3Hx101/F1	44/46 (96%)	ab 19	" "
CBA	58/103 (56%)	ab 19	" "
C57B1	38/120 (32%)	ab 19	" "
ICR	58/59 (98%)	500 Tage	Yamasaki u. Itakura 1985
B6C3F1	99/228 (43%)	alt	Sass u. Montali 1980
B6C3F1	25/2522 (1%)	*	Ward et al 1979
Swiss	? (20%)	max 25-27	Cottier 1961
CF1	4/4	alt	Loutit, Corp, Adran 1976
CF1	29/100 (29%)	*	Vaughan 1973
CF1	2/525 (0,4%)	*	Finkel et al 1969
NBT	47/52 (90%)	Ø 16	Miller et al 1943
C3H	einige	2 Jahre	Loutit, Sansom, Carr 1976

* Langzeitversuche

Der Vergleich der Inzidenzen zeigt ein vermehrtes Vorkommen bei den Stämmen NMRI, C3Hx101/F1, ICR und NBT, während insbesondere CF1-Mäuse weniger betroffen sind (siehe Tabelle 40).

Auffällig sind die unterschiedlichen Angaben zur Inzidenz Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei B6C3F1-Mäusen (siehe Tabelle 40). Hierzu ist anzumerken, daß die Angaben von Ward et al (1979) lediglich aufgrund der Bezeichnung (fibrous osteodystrophy) einer Tabelle über verschiedene nichtneoplastische Läsionen entnommen wurden. Es lag keine Beschreibung der Histologie vor und es ist daher zweifelhaft, inwieweit die von Ward et al gefundenen Läsionen zu den Hyperostosis-ähnlichen Veränderungen gehören.

Abgesehen von der geringeren Hyperostosisinzidenz bei CBA- und C57BL-Mäusen zeigt die Verteilung der Herde im Skelett bei den untersuchten Mäusestämmen nur geringfügige Abweichungen. Mit Ausnahme des Humerus kommen die Veränderungen annähernd gleich häufig in den untersuchten Skelettregionen vor.

Innerhalb der Röhrenknochen variiert das Verteilungsmuster der Herde bei den einzelnen Stämmen. Auffällig ist die geringe (CBA, C57BL) bis fehlende (NMRI, C3Hx101/F1) Beteiligung der proximalen Humerusepiphyse an den Umbauvorgängen.

In der Literatur sind am häufigsten Veränderungen in Tibia und Femur untersucht worden. Die dort beschriebene zunehmende Sklerosierung der metaphysären Spongiosa bei Swiss (Cottier 1961), C3H (Loutit, Sansom, Carr 1976), ICR (Yamasaki u. Itakura 1985), sowie bei B6C3F1 (Sass u. Montali 1980) zeigt insbesondere Ähnlichkeiten mit den Verhältnissen bei der NMRI-Maus.

Insgesamt gesehen neigt die NMRI-Maus zu einer ungleichmäßigen Verdichtung des gesamten Skeletts, während bei den C3Hx101/F1-Hybriden deutlich häufiger osteolytische Läsionen, meist gleichzeitig mit einer geringen Knochenbildung gesehen werden.

Die NMRI-Maus neigt weniger zu Osteoporose. Das Trabekelnetz ist im ersten Lebensjahr, vor Eintritt der Hyperostosis, deutlich dichter und plumper als bei anderen Mäusestämmen, während die C3H-Hybriden bereits frühzeitig osteoporotische Veränderungen zeigen.

Auffällig ist die sehr frühe Zumauerung der Halswirbelsäule bei der NMRI-Maus mit fortschreitender Eburnisierung des gesamten Wirbels. Aktive Osteoblasten werden vereinzelt gesehen, häufig fehlt jedoch eine sichtbare zelluläre Beteiligung. Diese Sklerosierung wird bereits im 1. Lebensjahr gesehen, häufig noch ohne sichtbare Veränderungen in anderen Skelettregionen. Die Zugehörigkeit zum Komplex der Hyperostosis ist fraglich. Möglicherweise handelt es sich um zwei voneinander unabhängige Phänomene.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Beobachtungen von Pesch et al (1984). Beim altersbedingten Knochenabbau im menschlichen Skelett verlieren die Lendenwirbelkörper mehr als ein Drittel, die Halswirbelkörper dagegen nur ein Zehntel ihrer ursprünglichen Knochenmasse. Die Autoren erklären diese Beobachtung mit der gleichbleibenden dynamischen Belastung der Halswirbelsäule auch im Alter.

Die Statik des Mäuseskeletts differiert nicht deutlich von der des menschlichen Skeletts. Zumindest für die Labormaus ist die aufrechte Körperhaltung nicht selten. Hierfür spricht auch das vermehrte Vorkommen der Gonarthrose bei der Maus (Sokoloff 1967).

5.3. Manifestationsalter

Die beschriebenen Knochenveränderungen treten erst im fortgeschrittenen Alter auf. NMRI- und C3Hx101/F1-Mäuse zeigen bereits im Altersabschnitt 12-18 Monate Hyperostosis herde mit einer Häufigkeit von 61% bzw. 78% , während CBA-Mäuse erst im Altersabschnitt 19-22 Monate mit einer Inzidenz von 63% betroffen sind. Bei den C57Bl-Mäusen manifestiert sich die Hyperostosis zu einem noch späteren Zeitpunkt: im Altersabschnitt 23-26 Monaten weisen erst 44% der Tiere Läsionen auf und dieser Anteil nimmt auch in den folgenden Altersabschnitten nicht mehr zu. Erste Veränderungen finden Yamasaki und Itakura (1985) bei über 300 Tage alten weiblichen ICR-Mäusen. Die Angaben anderer Autoren schwanken zwischen 16 Monaten (Miller et al 1943) bei weiblichen NBT-Mäusen und 25-27 Monaten bei weiblichen Swiss-Mäusen (Cottier 1961). Häufig sind die Angaben auf den Hinweis "alt" beschränkt (siehe Tabelle 40).

5.4. Geschlechtsspezifische Unterschiede

In der Literatur werden neben dem Altersfaktor geschlechtsspezifische Unterschiede hervorgehoben. Mehrheitlich manifestiert sich diese Skelettveränderung bei weiblichen Mäusen. Ähnliche Erscheinungen werden bei männlichen Mäusen verneint (Cottier 1961, Cottier et al 1964; Luz 1980) oder kommen mit einer geringeren Häufigkeit vor (Sass u. Montali 1980; Miller et al 1943). Zum Teil sind diese Veränderungen bei den weiblichen Mäusen deutlicher ausgeprägt als bei den männlichen Mäusen (Miller et al 1943; Yamasaki u. Itakura 1985) und treten zu einem früheren Zeitpunkt auf (Yamasaki u. Itakura 1985).

Übereinstimmend mit den Literaturdaten werden Hyperostosis-ähnliche Veränderungen bei männlichen Mäusen mit einer signifikant geringeren Inzidenz gesehen.

Wie bei den weiblichen Tieren treten die Läsionen erst in der zweiten Lebenshälfte auf.

Die Morphologie der ausschließlich monostisch vorkommenden Läsionen weicht häufig vom bekannten Bild bei den weiblichen Tieren ab. Eine eindeutige Zuordnung zum Hyperostosis-Komplex ist daher nicht möglich.

5.5. Ultrastruktur der Läsionen

Entgegen den Erwartungen aus der Lichtmikroskopie werden peritrabekulär aktive Osteoblasten gesehen, die in der Regel aber nicht in geschlossenen Zellreihen orientiert sind. Ihre Ultrastruktur wie auch die der Osteozyten zeigt keine Abweichungen vom Normalbild.

Die für die Hyperostosis wohl charakteristischste Zellart bilden die Spindelzellen. Ihre Morphologie, insbesondere der geringe Gehalt an Zellorganellen weist sie als eine relativ primitive Zelle aus. Ultrastrukturell sind die Spindelzellen deutlich von Fibroblasten und Fibrozyten zu unterscheiden. Die lockere Kernchromatinstruktur, das geringere Hetero-/Euchromatinverhältnis sowie häufig deutliche Nukleoli sprechen für die Aktivität dieser Zellen. Gegen ihre mögliche Identität mit Präosteoblasten spricht das Fehlen von Glykogen, das für diese Zellen charakteristisch wäre (Bonucci 1965; Scott u. Glimcher 1971; Luk et al 1974; Marquart et al 1974; Takahashi et al 1986).

Einschränkend ist jedoch anzumerken, daß innerhalb anderer Problemstellungen auch in der Wachstumszone von vier Wochen alten NMRI-Mäusen weder in Osteoblasten noch in Präosteoblasten Glykogen beobachtet wurde (Murray 1988).

In ähnlicher Weise konnte Pritchard (1972b) im Frakturkallus weder in Osteoblasten noch in Präosteoblasten Glykogen finden. Er vermutet daher, daß das Vorkommen von Glykogen an die speziellen Bedingungen des fetalen Lebens gebunden ist und nicht ein charakteristisches Merkmal der Osteoblastenreihe während des ganzen Lebens ist. Möglicherweise dient das fetale Glykogen als metabolische Energiequelle für die Zytodifferenzierung dieser Zellen (Scott u. Glimcher 1971). Die zum Teil deutliche Verästelung des Zytoplasmas erinnert an fibroblastische Retikulumzellen; die für die Retikulumzelle typischen intrazytoplasmatischen Filamente (Huhn u. Stich 1969) werden bei den Spindelzellen jedoch nicht gesehen.

Die Spindelzellen sind von einer wechselnden Menge filamentösen Materials umgeben. Diese Knochenmatrix zeigt erhebliche Abweichungen vom normalen Osteoid. Der geringe Faserdurchmesser, die ungeordnete Orientierung der Fasern, die fehlende Bündelung kennzeichnen diese Matrix, die in einigen Arealen keine Mineralisierungstendenz erkennen läßt. Ebenso fehlt häufig die vom Osteoidsaum der aktiven Osteoblasten her bekannte Maskierung mit amorpher Grundsubstanz. Es ist aber hier hervorzuheben, daß es sich bei den Ultradünnschnitten nur um kleine Ausschnitte aus den Läsionen handelt. Die Entnahme erfolgte aufgrund technischer Gegebenheiten (bessere Schneidbarkeit) sowie zur Untersuchung der Zellultrastruktur und der einbettenden Matrix bevorzugt aus knochenarmen Arealen. Die Ultradünnschnitte von fortgeschrittenen Fällen mit osteoplastischer/osteosklerotischer Hyperostosis zeigen eindeutig einen mineralisierten Knochen im betroffenen Gebiet.

Die Lage des als abnormen Osteoids angesprochenen Materials läßt eine Synthese seitens der Spindelzellen vermuten. Der geringe Gehalt an Zellorganellen stellt eine solche Syntheseleistung jedoch in Frage, zumindest ist nicht mit einer schnellen Osteoidproduktion zu rechnen.

Eine Beteiligung anderer Zellen an der Synthese des Osteoids scheint aufgrund der räumlichen Anordnung unwahrscheinlich. Die fehlende Mineralisierung des "atypischen" Osteoids gibt Anlass zu folgenden Überlegungen:

- 1) Offenbar ist der geringe Faserdurchmesser sowie die fehlende Einlagerung von maskierenden Proteoglykanen ein Zeichen für die Unreife des Osteoids.
- 2) Vermutlich benötigt daher der Osteoidreifungsprozeß eine längere Zeitspanne. Hierfür spricht auch die in einzelnen Arealen gesehene beginnende Mineralisierung.

Für eine langsame Reifung des Osteoids spricht die lamelläre Struktur des Knochens. Feinfaseriger, d.h. lamellärer Knochen wird im Gegensatz zum Geflechtknochen langsam gebildet (Pritchard 1972a; Jubb et al 1985). Die normale Reifungsperiode des Osteoids beträgt zwischen 21 und 27 Tagen im trabekulären Knochen (Melsen u. Mosekilde 1978), wobei aktive Osteoblasten etwa $2 \mu\text{m}^3$ Osteoid pro Tag synthetisieren (Banks 1986).

Nicht auszuschließen ist weiterhin der Abbau des nicht zur Mineralisation fähigen Osteoids durch Osteoklasten; das zurückbleibende matrixfreie Areal wird durch Apposition von neuem Knochengewebe an die bestehenden Trabekel der Umgebung durch aktive Osteoblasten langsam zugemauert, oder mit syntheseleistungsfähigeren Zellen (siehe Areal mit beginnender Mineralisierung Seite 28) besiedelt.

Die gelegentliche Ausbildung eines Bürstensaumes im knochenfernen Osteoid spricht für die osteoklastäre Phagozytose des filamentösen Materials und damit für diese Hypothese (siehe Abb.15,16 Seite 40).

Die Ausbildung eines Bürstensaumes abseits vom mineralisierten Knochengewebe wird bei Tieren im Wachstumsalter nicht gesehen und scheint daher ein Merkmal der Hyperostosis zu sein.

Auch Holtrop u. King (1977) konnten in umfangreichen Untersuchungen, in denen sie Tausende von Osteoklasten-Profilen erfaßten, niemals Osteoklasten finden, die einen Bürstensaum vom Knochen entfernt ausgebildet haben.

Die Ultrastruktur der Osteoklasten selbst ist unauffällig. Bei den NMRI-Hyperostosis-Tieren ist die Kernzahl der Osteoklasten gegenüber den Osteoklasten in der Femurwachstumszone z.T. erhöht. Sowohl bei den Hyperostosis-Tieren als auch bei den Mäusen im Wachstumsalter sieht man sehr große vielgestaltete Zellen mit tiefen Einbuchtungen des Zelleibes. Hier wie dort fallen große Nukleoli sowie der deutlich ausgeprägte Bürstensaum mit seiner enormen Zelleinfaltung auf, der nicht selten auch in Mehrzahl vorkommt. Mitunter sieht man riesige langgestreckte Osteoklasten entlang eines Knochen-trabekels und diesem mit mehreren Bürstensäumen wie kleinen Füßen aufsitzend und dabei mehrere Resorptionslakunen in den Knochen hineinfressend. Die geschilderten Merkmale lassen auf eine gesteigerte Oberflächenaktivität und Motilität der Zellen schließen und verleihen dem restlichen Knochengewebe ein bizarres Aussehen.

Zieht man die Ergebnisse der Lichtmikroskopie heran, so läßt sich die von Schulz et al (1977) verwendete Einteilung der Osteoklasten in solche der Resorptionsphase und solche der Migrationsphase auf die Hyperostosis anwenden.

In vorliegender Arbeit wurden als Kriterien für die Unterscheidung die Ausbildung eines Bürstensaumes und der Bezug zur Knochenoberfläche herangezogen. In der Migrationsphase bilden die Osteoklasten keinen Bürstensaum aus.

Sie liegen in der Regel perivaskulär inmitten des Hyperostosisherdes und sind vielfach bedeutend kleiner als die Osteoklasten der Resorptionsphase. Die bevorzugte Gefäßnähe läßt eine vermehrte Einwanderung ihrer Vorläuferzellen aus dem Blutgefäßsystem vermuten. Der inaktive Osteoklast ohne Bürstensaum ist Ausdruck für die Motilität dieser Zelle und wird auch im gesunden Knochengewebe mit Hilfe von Zeitrafferaufnahmen gefunden (Holtrop u. King 1977, Lucht 1972).

Für den Verbleib der Osteoklasten nach Beendigung ihrer resorptiven Aufgaben ergeben sich keine morphologischen Hinweise.

Osteoklasten entstehen durch Fusion von mononukleären Zellen, die der Monozyten/ Makrophagen Familie angehören (siehe Osdoby et al 1987). Zugrunde gehende Kerne werden durch eine fortwährende Fusion mit mononukleären Vorläufern ersetzt, wodurch die Osteoklasten eine ständige Auffrischung erfahren (Göthlin u. Ericsson 1976; Hancox 1972; Jee u. Nolan 1963; Owen 1980; Marks u. Seifert 1985). Marks und Seifert (1985) geben eine maximale Lebensdauer der Osteoklasten ohne Fusion mit Vorläufer-Zellen von weniger als 6 Wochen an. Die Halbwertszeit eines einzelnen Zellkerns beträgt etwa 10 Tage (Jubb et al 1985).

Die teilweise vakuolige Struktur der Mitochondrien, gesehen in den kleinen Hyperostosisosteoklasten der inaktiven Phase (kein Bürstensaum) aber auch in den Osteoklasten der Wachstumszone, ist vermutlich ein Artefakt und nicht degenerativer Art und damit kein Zeichen für eine Auflösung.

Gelegentlich werden Osteoklasten gefunden, die ingestierte Zellen innerhalb einer Vakuole enthalten. Diese Beobachtung wird auch von Gonzales und Karnovsky (1961) in normalem Knochengewebe gemacht, und ist daher kein Zeichen für eine Fehlsteuerung der Zellen.

Ein weiteres Kriterium für den erhöhten Gewebsumsatz stellen die Kittlinien dar. Diese zeigen eine Apposition von Knochengewebe nach einer vorausgegangenen Knochenresorption an (Jubb et al 1985).

5.6. Erörterung der Pathogenese

Die extreme Vaskularisierung in den osteolytischen Hyperostosisgebieten ist vergleichbar mit den Verhältnissen bei entzündlichen Prozessen. Burger et al (1984) sehen einen Grund für den gesteigerten Knochenverlust in Entzündungsgebieten darin, daß in solchen Läsionen die Population der blutabstammenden Entzündungszellen eine erhöhte Anzahl von Osteoklasten-Vorläuferzellen enthält, die zur Osteoklastenbildung beitragen.

Ebenso werden in den Hyperostosisläsionen häufig myelo-/monozytäre Vorstufen nahe der Osteoklasten gefunden.

Die begleitende Osteolyse in Entzündungsgebieten führen Thomson et al (1987) teilweise auf Faktoren zurück, die von Monozyten und Leukozyten freigesetzt werden und die sie als Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha (von Monozyten) und -beta (von Lymphozyten) bezeichnen. Die Aktivierung der osteoklastären Resorption erfolgt vermutlich indirekt über eine Stimulierung von osteoblastischen Zellen, die ihrerseits einen resorptionsfördernden Faktor freisetzen. TNF-alpha scheint ein Agens einer systemischen Antwort auf Entzündungen und Verletzungen zu sein und steigert die Knochenresorption (Thomson et al 1987).

Die Stimulation der cAMP- vermittelten Osteoklastenaktivität wird weiterhin von Prostaglandin E_2 angenommen (Manishen et al 1986; Jubb et al 1985). PGE_2 wird von Monozyten und Makrophagen in Beantwortung einer Immunaktivierung sowie von Osteoblasten nach mechanischer Stimulation freigesetzt. Vermutlich fördern diese Produkte die Osteoklastenaktivität und tragen so zu einem entzündungsbedingten Knochenabbau bei (Klein u. Raisz zit. nach Osdoby et al 1987).

Der regenerative Stimulus mit Reaktivierung der endostalen Knochenbildung kann zum Teil auf die mechanische Belastung zurückgeführt werden, als Versuch, die geschwächte Zone zu verstärken (siehe Jubb et al 1985).

Weiterhin sind Interaktionen zwischen Zellen des Immunsystems und Knochenzellen möglich.

In Kulturen mit Monozyten und Lymphozyten fanden Horton et al (1972) Lymphokine, die sie als Osteoklasten Activator Factor (OAF) bezeichnen. Lymphokine sind eine heterogene Gruppe von Molekülen (Gowen u. Mundy 1986). Sie werden in erster Linie von aktivierten T-Zellen freigesetzt, aber auch B-Zellen synthetisieren Lymphokine nach unspezifischen Reizen. Lymphokine sind nicht antigenspezifisch und sie wirken auf zahlreiche Zellpopulationen, indem sie die zellulären Aktivitäten kontrollieren (siehe Tizard 1981). Zu den Lymphokinen zählt u.a. Interleukin 1, das die Proliferation und Differenzierung der Endstadien der Osteoklasten-Vorläufer und damit die Knochenresorption stimulieren soll (Gowen u. Mundy 1986).

Das vermehrte Vorkommen von Mastzellen in den Hyperostosis-läsionen läßt einen möglichen Einfluß auf die Umbauvorgänge vermuten. Mastzellengranula enthalten verschiedene Produkte, von denen u.a. Heparin den Knochenmetabolismus beeinflusst (Lerner et al 1985).

Eine umfassende Übersicht über mögliche Wirkungen des Heparins geben Mätzsch et al (1986). Mastzellen und ihr Heparin können die Angiogenese signifikant potenzieren (Baron et al 1986; Norrby et al 1986) und werden bei allen Konditionen gefunden, bei denen eine Neovaskularisation erfolgt.

Eine erhöhte Anzahl von Mastzellen wird bei Osteoporose sowie weiteren verschiedenen pathologischen Knochenveränderungen gefunden wie renaler Osteodystrophie, Vitamin D-Mangel und rheumatoider Arthritis (Lerner et al 1985). Weiterhin wird bei der Mastozytose eine vermehrte Knochenresorption gesehen, was auf eine enge Beziehung zwischen Mastzellen und Osteoklasten schließen lassen würde.

Kallidin, ein Syntheseprodukt der Mastzellen, stimuliert die Prostaglandin E_2 -Produktion in Osteoblasten-ähnlichen Zellen; Prostaglandine ihrerseits fördern die Osteoklastenaktivität (Lerner et al 1985). Mastzellen selbst sezernieren Prostaglandine mit nachfolgend gesteigerter Knochenresorption (Ringe u. Becker 1985).

Über Interaktionen zwischen Mastzellen, T-Zellen und Fibroblasten in Entzündungsgebieten berichtet Claman (1986). Stimulierte T-Zellen setzen einen Fibroblastenchemotaktischen-Faktor frei sowie Faktoren, die die Fibroblasten-Proliferation und die Kollagensynthese stimulieren. Mastzellen ihrerseits beeinflussen die Fibroblastenaktivität.

Die vermehrte osteoklastäre Resorptionsaktivität, die Hypervaskularisation sowie vielleicht auch die Kollagensynthese in den Läsionen können möglicherweise teilweise durch den Einfluß der Mastzellen erklärt werden. Da Mastzellen aber nicht in allen Hyperostosisläsionen gefunden werden, spielen vermutlich weitere Faktoren bei den Umbauvorgängen eine Rolle.

Einige Autoren (Cottier 1961; Cottier et al 1964; Sass u. Montali 1980; Dodd u. Port 1987) führen die osteosklerotischen Veränderungen auf eine hormonelle Dysfunktion mit erhöhter endogener Östrogensynthese zurück und erklären damit das Fehlen derartiger Veränderungen bei den männlichen Tieren.

Unter den Bedingungen eines Dauer- oder Hyperöstrogenismus insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines Dauer- oder Hyperandrogenismus nimmt die Erkrankung nach Cottier et al (1964) einen generalisierten Charakter an, tritt früher auf und zeigt einen schwereren Verlauf (siehe auch Seite 143). Eine hormonelle Dysfunktion vermuten auch Sass und Montali (1980) bei B6C3F1-Mäusen. Sie beobachteten unter den betroffenen Tieren eine hohe Inzidenz von Ovarzysten und zystischer adenomatöser Hyperplasie des Uterus.

Dodd und Port (1987) vermuten eine synergistische Wirkung von Minostrol, einem synthetischen Prostaglandin E_1 , und endogenen Östrogenen. Cystisch veränderte Ovarien in Verbindung mit einer Hyperplasie des Endometriums kommen in ihren Studien mit annähernd gleicher Häufigkeit bei unbehandelten Mäusen und Versuchstieren vor, während die Hyperostosisinzidenz nach Minostrolgabe um ein Vielfaches höher liegt. Nach Minostrolgabe werden dagegen nur bei wenigen männlichen Mäusen Hyperostosisläsionen gesehen.

Keine Störung des endokrinen Systems wird dagegen von Yamasaki und Itakura (1985) hervorgehoben. Sie sehen in den Umbauvorgängen eine altersbedingte Veränderung. Weiterhin vermuten sie in den Läsionen einen kompensatorischen Effekt auf den durch Osteochondrose, Osteoarthrose und Osteoporose geschwächten Knochen.

Die Ausbildung einer subchondralen Osteosklerose unter arthrotischen Knorpeldefekten ist ein integraler Bestandteil des Krankheitsprozesses "Osteoarthrose". Sie geht nicht mit einer erhöhten Osteoblastenaktivität einher und wird auf eine verminderte Osteoklasie zurückgeführt (Walton u. Elves 1979). Wilhelmi et al (1986) vermuten hierin eine Reaktion auf die primär bestehende Gonarthrose.

Der osteosklerotische Effekt von pharmakologischen Östrogen-dosen ist seit über 40 Jahren bekannt (Seaman et al 1979).

Osteosklerotische Erscheinungen sind häufig nach Östrogenzufuhr in tierexperimentellen Studien beschrieben worden (Morse et al 1974; Silberberg u. Silberberg 1970; Seaman et al 1979). Nach Östrogenzufuhr kommt es zu einer Obliteration der Markhöhle durch endostale Knochenbildung (Silberberg u. Silberberg 1971). Die einzelnen Mäusestämme reagieren verschieden auf die exogene Östrogenzufuhr. Bei Mäusestämmen mit einer markanten natürlichen Tendenz zur Knochenresorption kann das Hormon diesen Prozess verstärken vor oder simultan mit der Knochenbildung (Silberberg u. Silberberg 1971).

Die endostale Knochenbildung ist mit einem weitgehenden Verlust des hämatopoetischen Marks und gleichzeitig mit einer deutlichen Erythropoese in der Milz verbunden (Morse et al 1974). Die medulläre Obliteration verläuft schneller und ausgeprägter in Femur und anderen Röhrenknochen als im Achsenskelett, bestehend aus Rippen, Beckengürtel und Wirbeln und mit der geringsten Okklusionsrate in den Schädelknochen (Morse et al 1974).

Die Empfindlichkeit der Röhrenknochen gegenüber Östrogen nimmt in folgender Reihenfolge ab: unterer Femur, obere Tibia, oberer Femur, Humerus, Unterarm (Silberberg u. Silberberg 1971).

Viele Untersucher schließen aus ihren Beobachtungen, daß Östrogen einen inhibitorischen Effekt auf die Knochenresorption hat (siehe Liskova 1976). Zum Teil wird eine antagonistische Wirkung der Östrogene zum Parathormon vermutet (Nordin et al in Liskova 1976), während andere Autoren die Östrogenwirkung auf eine erhöhte Differenzierung der Präosteoblasten zurückführen (Morse et al 1974). Nach Liu u. Howard (1987) wird die Östrogeninduzierte Erhöhung der Knochenmasse durch Loskopplung von Knochenbildung und Knochenresorption mit einer Dislokation der Osteoklasten von der Matrixoberfläche ausgelöst.

Legt man diese Erkenntnisse zugrunde, so lassen sich deutliche Unterschiede zum Hyperostosisbild erkennen:

- Sowohl die licht- als auch die elektronenmikroskopischen Befunde sprechen für die enorme Resorptionsaktivität der Osteoklasten und damit gegen einen inhibitorischen Effekt von Östrogenen.

- Eine erhöhte Differenzierung von Präosteoblasten wird in den Hyperostosisläsionen nicht gesehen.

- In ultrastrukturellen Präparaten von Östradiol-behandelten Mäusen finden Silberberg u. Silberberg (1971) vermehrt dicke Kollagenfibrillen gegenüber unbehandelten Kontrollen, während die Matrix im Hyperostosisgebiet gerade durch den feinfilamentösen Charakter gekennzeichnet ist.

-Die Verteilung der Hyperostosisläsionen in den Röhrenknochen stimmt dagegen mit der Östrogen-induzierten Sklerosierung überein.

Luz (1980) fand beim hiesigen Untersuchungsmaterial sowohl eine Zunahme der Hyperostosis wie auch vermehrt eine zystische Hyperplasie des Uterus mit zunehmendem Alter. Er weist aber darauf hin, daß im Einzelfall keine sichere Korrelation der Schweregrade beider Phänomene besteht, sowie bei schweren Hyperostosisfällen nicht obligat ein verhornendes Vaginalepithel gefunden wird.

Demgegenüber betonen Cottier et al (1964) in ihren Versuchen mit Swiss-Mäusen, daß alle weiblichen Mäuse mit generalisierter Hyperostosis interna zum mindesten einen dysplastischen oder neoplastischen Ovarialtumor mit Vorherrschen von Granulosazellen und/ oder sog. heller Zellen aufwiesen. Gleichzeitig heben sie den synergistischen Effekt von Ganzkörperbestrahlung und Vorkommen von Ovarialtumoren auf die Inzidenz der generalisierten Hyperostosis hervor. Bei den unbestrahlten Weibchen mit Ovarialtumoren und generalisierter Hyperostosis setzte der Prozeß ungefähr 10-25 Monate später ein als bei den bestrahlten Tieren.

Die Häufigkeit von Ovarneoplasien wird bei den einzelnen Mäusestämmen mit folgenden Werten angegeben:

BALB/C : 75,8% (siehe Altman und Katz 1979)

CBA : 1% "

C3H : 1,8-20% "

C57BL : 0 - 2% "

CF1 : 0 - 17% "

Swiss : 1 - 5% "

NMRI : 2 - 26% (Luz 1977)

Mit Ausnahme der BALB/C Maus kommen Neoplasien der Ovarien bei den einzelnen Mäusestämmen nicht mit einer solchen Häufigkeit vor, welche die jeweilige Hyperostosisinzidenz bei den einzelnen Stämmen erklären könnte. Zudem muß nicht jeder gefundene Ovartumor auch gleichzeitig endokrin aktiv sein, so daß eine Beziehung beider Befunde (Neoplasie des Ovars und Hyperostosis) nicht unbedingt gegeben erscheint.

Die NMRI-Maus neigt vermutlich wie die New-Zeeland-Black (NZB)-Mäuse (siehe Staats 1985) zu immunpathologischen Reaktionen. Beim NMRI-Stamm werden vermehrt Glomerulosklerose (8-22%, Mittelwert 13%) siehe Luz 1977) sowie Arteriitiden gesehen. Die Nieren sind aufgrund ihrer Filterfunktion, die glomeruläre Basalmembran durch den hohen Anteil an organspezifischem Antigen der direkte Angriffspunkt für nierenspezifische antigenvermittelte Immunreaktionen (Weiss 1988).

Die mögliche Beziehung zwischen Vorkommen und Schweregrad von Hyperostosis und weiteren Erkrankungen bei den betroffenen Tieren wurde stichprobenhaft bei unbehandelten NMRI-Kontrolltieren (TWB-Versuch) und unbehandelten gesund getöteten NMRI-Mäusen (Versuch M10) untersucht. Aufgrund der späten Manifestierung der Hyperostosis wurden nur Tiere über einem Alter von 12 Monaten berücksichtigt.

Mit zunehmendem Alter nehmen Hyperostosisfälle und Herdgröße zu. Außerdem nehmen Erkrankungen mit möglichem Einfluß auf den Knochenumbau zu. Berücksichtigt man insbesondere die hochgradigen Hyperostosisfälle, bei denen über 50% der untersuchten Skelettabschnitte betroffen sind, so müßte der mögliche Effekt, der von anderen Organen ausgeht, offensichtlich werden (siehe Tab.41).

Die Gegenüberstellung von Organerkrankungen und Hyperostosis-Schweregrad läßt aber keine Beziehung erkennen. Mit nur wenig abweichender Häufigkeit kommen die aufgeführten Organerkrankungen sowohl bei leichten als auch schweren Hyperostosisfällen vor. Wenn man Lungentumore unter 3 mm Durchmesser, Ovarzysten unter 10 mm Durchmesser sowie Mammakarzinome nicht berücksichtigt, kann bei sechs Tieren ein ausgeprägter Hyperostosisbefall des Skeletts in mehr als 50% der untersuchten Skelettabschnitte ohne weitere Organerkrankungen festgestellt werden.

Von insgesamt 50 Tieren mit ausgedehnter Hyperostosis im Skelett wurden nur bei 5 Tieren Ovarumore gefunden sowie bei weiteren 3 Tieren Ovarzysten mit einem Durchmesser von über 10 mm. Diese Befunde sprechen gegen eine Beziehung von Hyperostosis und Neoplasie des Ovars.

Tab. 41 Vorkommen von Hyperostosis mit weiteren Erkrankungen, NMRI- Kontrolltiere, Alter > 12 Monate

unbehandelte Kontrolltiere (TWB- KO), 44 Tiere		/ gesundgetötete Kontrolltiere (M 10), 66 Tiere			
Befund (mm)	keine Hyp. <50%*	>50%	Befund (mm)	keine Hyp. <50%	>50%
Lungen-≤3 tumor >3	1	7 10 3	Lungen-≤3 tumor >3	2	6 6
Ovar-≤10		1 5	Ovar-≤10		1 2
cyste >10	1	5 2	cyste >10	1	1
Ovartumor	2	5 5	Ovartum.	1	
Uterustumor	1	2 2	Uterustumor	1	3 1
gl.zyst.			gl.zyst.		
Hyperplasie	3	3	Hyperplasie		3 3
Hydrometra	3	2			
Metritis		1			
Glomeruloskl.	1	7 2	Glomeruloskl.		1
Nephrohydr.		3 4			
Hydronephrose		1			
Vernarbung					
d. Niere		1			
Lymphom KM	2	4	Lymphom KM		
" a. Organe	5	7 11		4	9
				6	7 9
O.b.B.					
O.b.B. (einschl.					
Lungentu.≤3,					
Ovartu.≤10)	2	6		7	13 11

* unter 50% der untersuchten Skelettregionen betroffen
bzw. über 50% der untersuchten Skelettregionen betroffen

Eine mögliche Beziehung zwischen Hyperostosis-ähnlichen Veränderungen bei weiblichen CFl-Mäusen und dem FBJ-Virus, das aus einem spontanen Osteosarkom dieses Stammes isoliert wurde, vermutet Vaughan (1973).

C-Typ Viruspartikel werden in Osteozyten und gelegentlich Osteoblasten von unbehandelten scheinbar gesunden 101- und C3Hx101/Fl- Mäusen gefunden (Marquart 1979). Dagegen konnten Murray et al (1986) bei unbehandelten NMRI-Mäusen Virus C-Partikel nur gelegentlich in hämatopoetischen Knochenmarkzellen nachweisen. In gleicher Weise werden bei den untersuchten Hyperostosisläsionen von NMRI-Mäusen keine Hinweise für eine Virusinfektion festgestellt.

Differentialdiagnostisch ist die Hyperostosis von der Osteodystrophia fibrosa abzugrenzen.

Hierbei handelt es sich um einen Knochenumbauprozeß, der durch eine exzessive Sekretion von Parathormon hervorgerufen wird (Jubb et al 1985) und bei dem das normale Knochengewebe durch ein proliferierendes Bindegewebe und Faserknochenbälkchen ersetzt wird (Schulz 1980).

Hierbei wird unterschieden zwischen einem

- 1) primären Hyperparathyreoidismus mit idiopathischer Hyperplasie oder funktionellem Tumor der Parathyreoidea
- 2) sekundären Hyperparathyreoidismus, bedingt durch nutritive und metabolische Störungen, die die Sekretion von Parathormon stimulieren
- 3) und einer renalen Osteodystrophie, die v.a. bei Hunden gesehen wird und auf eine chronische Niereninsuffizienz zurückzuführen ist (Jubb et al 1985).

Das Fehlen von endokrin aktiven Tumoren der Parathyreoidea sowie das Fehlen von chronischen Nierenleiden mit metastatischen Verkalkungen von Blutgefäßen und elastischen Fasern sprechen gegen das Vorliegen der ersten und dritten Form.

Ein nutritiver Einfluß auf die hier vorliegenden Veränderungen ist aufgrund der späten Manifestation sowie der Geschlechtsunterschiede auszuschließen, zumal die Diät bei beiden Geschlechtern und während des gesamten Versuchsablaufes gleichbleibend ist.

Histologisch unterscheidet sich die Hyperostosis von der Osteodystrophia fibrosa durch fehlende Umfangsvermehrung der betroffenen Knochen mit periostaler Ablagerung neuen Knochengewebes (Jubb et al 1985) aber auch durch die beteiligten Zellarten. Während bei der Osteodystrophia fibrosa die Hauptzellform eine fibroblastische Zelle ist (Schulz 1980) werden bei der Hyperostosis insbesondere unreife Spindelzellen gesehen, die deutlich von Fibroblasten zu unterscheiden sind. Eine verzögerte Mineralisierung wie sie für den sekundären Hyperparathyreoidismus typisch ist und vermutlich auf eine reduzierte Aktivität der einzelnen Osteoblasten zurückzuführen ist (Jubb et al 1985) bleibt bei der Hyperostosis auf einzelne Areale beschränkt und ist daher nicht charakteristisch für den gesamten Krankheitsverlauf.

Weiterhin ist die Hyperostosis durch die Bildung eines lamellären Knochens gekennzeichnet, während bei der Osteodystrophia fibrosa Faserknochenbälkchen gebildet werden.

Die osteosklerotischen Veränderungen lassen weiterhin an eine Osteopetrose denken, wie sie bei verschiedenen Mäusestämmen, Ratten, (siehe Revell 1986), Hunden, Kühen, Schaflämmern und Kaninchen (siehe Dämmrich 1985) gesehen wird. Die erhöhte Knochenmasse mit fehlender Ausbildung einer Knochenmarkhöhle wird auf eine Unfähigkeit zur Resorption des endostalen Knochens zurückgeführt (siehe Revell 1986). Die fehlende Resorptionsleistung wiederum führen einige Autoren auf eine mangelhafte Entwicklung des Osteoklasten-Bürstensaumes mit fehlender saurer Phosphatase-Aktivität zurück (siehe Revell 1986).

Wenngleich andere Autoren einen komplexeren Mechanismus vermuten, so können die hier vorliegenden Veränderungen der Hyperostosis mit stets vorkommenden resorptiven Erscheinungen deutlich von der Osteopetrose abgegrenzt werden. Ähnlich wie bei der Osteopetrose sieht man auch bei unbehandelten weiblichen und insbesondere männlichen C3Hx101/F1-Hybriden ein devitalisiertes Knochengewebe mit leeren Osteozytenlakunen. Die Knochennekrosen können bei den C3Hx101/F1-Hybriden auf eine Infektion mit murinen Retroviren zurückgeführt werden. Marquart (1979) beobachtete eine Freisetzung von C-Typ-Virus-Partikel mittels Knospung (Budding) von den Zellmembranen älterer Osteozyten und vereinzelter Osteoblasten. Unreife als auch reife C-Typ-Partikel wurden am häufigsten in Osteozytenlakunen gefunden. Dagegen fand Marquart (1979) keine derartige Freisetzung solcher Partikel bei den Osteoklasten, was als grundsätzlicher Unterschied zu den Befunden beim Morbus Paget hervorzuheben ist.

Auch nach Infektion von weiblichen NMRI-Mäusen mit murinen (OA-MuLV)-Retroviren, die aus einem spontanen Osteom von 101-Mäusen isoliert wurden und von denen bekannt ist, daß sie eine Osteopetrose induzieren, konnten Virus-Partikel nur in Osteozyten und Osteoblasten nicht dagegen in Osteoklasten gefunden werden (Murray et al 1986).

5.7. Vergleich von Hyperostosis und Morbus Paget

Die späte Manifestierung beider Skeletterkrankungen wie einige Ähnlichkeiten in der Morphologie wurde als Anlaß für eine vergleichende Betrachtung beider Krankheitsbilder genommen (siehe auch Luz 1980).

Vorkommen

Die Läsionen des Morbus Paget sind in der Regel auf einzelne oder wenige Knochen beschränkt und zeigen ein typisches asymmetrisches Verteilungsmuster. Dieser fokale Skelettbefall ist auch für CBA- und C57Bl-Mäuse charakteristisch, während NMRI- und C3Hx101/Fl-Mäuse bereits frühzeitig einen polyostischen Skelettbefall aufweisen.

Bei sämtlichen Mäusestämmen werden nur ausnahmsweise hyperostosisähnliche Läsionen bei männlichen Mäusen gesehen; häufige morphologische Abweichungen vom klassischen Bild lassen eine eindeutige Zuordnung zum Hyperostosiskomplex nicht zu. Dagegen wird in der Literatur über den Morbus Paget eine geringe Bevorzugung des männlichen Geschlechts (Schmorl 1932; Krane 1977) bzw. eine annähernd ausgewogene Geschlechtsverteilung (Singer u. Mills 1977; Ziegler u. Frank 1988) angegeben.

Morphologie

Beim Morbus Paget wie bei den hier beschriebenen Läsionen der NMRI-Maus werden im Röntgenbild meist gleichzeitig Aufhellungs- und Verdichtungsherde gesehen (Eisman u. Martin 1986; Anderson u. Dehner 1976). Eine klassische peripher umrahmende Sklerosierung der Wirbelkörper, wie sie Milgram (1977) bei fortgeschrittenen Paget-Läsionen beschreibt, wird bei der NMRI-Maus häufig entlang der gesamten HWS und BWS, seltener in anderen Wirbeln gesehen.

Eine initiale Flammen- bis V-förmige Resorptionsfront in der Kortikalis der Röhrenknochen (Frame u. Marel 1981) wie subperiostal angebauter Knochen (Milgram 1977), Fissuren oder Frakturen im sklerosierten Knochen und Verbiegungen insbesondere der Tibia sind für die an Hyperostosis erkrankte Maus nicht charakteristisch. Rein lytische Läsionen sind beim Morbus Paget äußerst selten (1-2%) und schwierig zu diagnostizieren (Eisman u. Martin 1986). In gleicher Weise ist die vorwiegend zellige Hyperostosis der Hybriden im Röntgenbild negativ.

Bei beiden Krankheitsbildern ist die Osteoklastenzahl und -aktivität in den osteolytischen Läsionen deutlich erhöht. Die Zahl der Kerne ist in den Osteoklasten beim Morbus Paget deutlich erhöht. Auch bei den C3Hx101/F1-Hybriden fallen große mehrkernige Osteoklasten auf. Eine stichprobenhafte Zählung zeigt einen signifikant höheren Anteil an zwei- und mehrkernigen Osteoklasten (siehe Seite 32) in den Hyperostosisläsionen verglichen mit den Wachstumszonen von BWS, LWS und Tibia 4 Wochen alter Tiere.

Wie bei der Hyperostosis so werden auch beim Morbus Paget Osteoklasten inmitten der Läsionen ohne Bezug zur Knochenoberfläche gesehen (Baslé et al 1988).

Bei beiden Krankheitsbildern werden elektronenmikroskopisch Befunde festgestellt, die auf eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten hinweisen. Hierzu gehören: (vergleiche Tab.42)

-ungewöhnlich große Osteoklasten (Rebel et al 1980)

-Zahlreiche Kerne mit großen Nukleoli (Rebel et al 1980; Baron et al 1986)

-gesteigerte Zellbeweglichkeit (Schulz et al 1977)

-Bürstensaum mit tiefer Einfaltung der Zytoplasmamembran und demaskierten Kollagenfasern und Apatitkristallen in den extrazellulären Räumen (Rebel et al 1976, 1980)

-die dissezierende Resorptionsform mit Unterhöhlung von Knochenfragmenten kommt häufiger als normal vor (Schulz et al 1977; Schulz 1980; Rebel et al 1980).

-Zahlreiche Mitochondrien (Schulz et al 1977; Rebel et al 1980)

-Phagozytose von Zellen (vermutlich Osteozyten) (Schulz et al 1977)

Abweichend zur Hyperostosis werden bei den Osteoklasten beim Morbus Paget folgende morphologische Besonderheiten gesehen:

-einige Mitochondrien mit dunkler Matrix und elektronendichten Partikeln (Rebel et al 1980)

-einige Mitochondrien sind geschwollen (Rebel et al 1980; Gherardi et al 1980)

-außer intakten Osteoklasten werden auch solche mit degenerativen Kern- und Zytoplasmaveränderungen gesehen, mit erhöhter Anzahl von Autophagenvakuolen, die Myelinfiguren enthalten (Schulz et al 1977; Rebel et al 1980; Gherardi et al 1980).

-degenerative Veränderungen des Zytoplasmas sind am deutlichsten in den Osteoklasten, die von der Knochenoberfläche losgelöst und nicht an der Resorption beteiligt sind (Gherardi et al 1980)

-Glykogenpartikel in Vakuolen (Rebel et al 1976, 1980)

-periphere Gruppen von Zentriolen (Rebel et al 1976; 1980)

-Clear Zone mit Bändern aus dichtem mikrofibrillärem Material, die zur Knochenoberfläche ausgerichtet sind (Rebel et al 1980)

-dilatierte Zisternen des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates (Rebel et al 1980; Gherardi et al 1980)

-Virus ähnliche Kern- und zytoplasmatische Einschlüsse

Abweichend zur Hyperostosis sind beim Morbus Paget die Osteoblastenzahl und die Osteoblastenoberfläche deutlich erhöht (siehe Revell 1986). Dies ist verbunden mit einem erhöhten Osteoidvolumen und einer vermehrten Osteoidoberfläche (Meunier et al 1980; Rebel et al 1980). Die Kalzifikationsrate ist doppelt so hoch wie normal mit einem Mittelwert von 1,36 $\mu\text{m}/\text{Tag}$ (Meunier et al 1980).

Die Orientierung der Kollagenfasern ist bei beiden Fällen ungeordnet.

Im Gegensatz zur Hyperostosis, für die der feinfilamentöse Charakter des Osteoids typisch ist, zeigt die Knochenmatrix der Pagetläsionen im Elektronenmikroskop keinen strukturellen Defekt (Rebel et al 1980).

Während beim Morbus Paget das Knochenmark durch ein fibröses Bindegewebe ersetzt wird, sind es in den Hyperostosisläsionen Spindelzellen, deren Ultrastruktur deutlich von Fibroblasten und Fibrozyten unterscheidbar ist.

In beiden Fällen zeigen die lytischen Läsionen eine markante Hypervaskularisation mit zahlreichen dilatierten Blutleitern (Milgram 1977; Jaffe 1977), die bei Paget-Patienten zu einem unangenehmen Wärmegefühl in den betroffenen Regionen führt (Ziegler u. Frank 1988) und mit kardiovaskulären Störungen verbunden sein kann (Strickberger et al 1987).

In den Pagetläsionen wird anfangs ein weicher Faserknochen gebildet, der statisch weniger belastbar ist und daher zu Deformierungen der betroffenen Knochen führt. Der Faserknochen wird im Krankheitsverlauf wieder abgebaut und durch lamellären Knochen ersetzt. Demgegenüber wird bei der Hyperostosis schon zu Beginn ein lamellärer Knochen gebildet. Die für den Morbus Paget typische Mosaikstruktur wird bei der Maus selten ausgebildet, allerdings fehlen dem Mäuseskelett die Haver'schen Systeme mit der Osteonenstruktur (Loutit, Corp, Adran 1976).

Neben einer endostalen Verbreiterung der Kortex, wie sie auch bei der Hyperostosis gesehen wird, kommt es beim Morbus Paget durch periostale Reaktionen zu einer Umfangsvermehrung des betroffenen Knochens. Deformierungen des Knochens werden bei der Maus vereinzelt gesehen und zu den Läsionen mit fraglicher Zugehörigkeit gezählt. Osteophyten wie sie Milgram (1977) beschreibt, wurden aber bei keinem Hyperostosisfall gesehen.

Tab. 42 Vergleich der Ultrastruktur der Zellen bei Morbus Paget und Hyperostosis
(nach Rebel et al 1980)

Zellarten	Hyperostosis		Morbus Paget	
	Osteoklasten	Osteoblasten Spindelzellen	Osteoklasten	Osteoblasten
Größe	+++		+++	
Zahl	+++	+	+++	++
Aktivität	+++	+ / +++	+++	+++
Kernzahl	1-8	1	15,7 - 5,3	1
Mitosen	-	-	-	-
Organellen:				
rauhes ER	+	+++		+++
Golgi-Aparat	+	+++	+	+++
Lysosomen	++	-		
Mitochondrien	+++	(+) / +	+++	+
Basalkörperchen	-	-	+	
Speicherung:				
Glykogen	-	-	++	++
Degenerationen:				
Myelinfiguren in				
Autophagenvakuolen	-	-	+	-
geschwoll. Mitochon.	+	-	+	-
Kernpyknosen	-	-	+	-
Virus-ähnliche				
Einschlüsse	-	-	+	-
*Artefakt?				

Verteilung im Skelett

Die Literaturangaben zur Verteilung der Pagetläsionen im Skelett sind unterschiedlich, auffällig ist aber das geringe Vorkommen der Herde in den oberen (Paget) bzw. vorderen Extremitäten (Hyperostosis). Nach Schmorl (1932) erkrankten diejenigen Skelettabschnitte am häufigsten, die am meisten funktionell bzw. mechanisch belastet werden. Hiermit läßt sich auch der seltene Befall des Humerus bei der Maus erklären.

Beim Morbus Paget beginnt die Erkrankung gewöhnlich an einem Ende der langen Röhrenknochen, häufiger am proximalen (Maldague u. Malghem 1987), und schreitet entlang des Schaftes fort mit einer geschätzten Rate von 1 cm/Jahr (Doyle et al 1980). Demgegenüber treten bei NMRI- und C3Hx101/F1-Mäusen Hyperostosisläsionen häufig multifokal auf und auch bei lokalem Befall ist eine deutliche Bevorzugung des Metaphysenbereiches nicht erkennbar. Bei beiden Krankheitsbildern ist der Gelenkknorpel in der Regel nicht in den Krankheitsprozeß einbezogen (Schmorl 1932; Jaffe 1977).

Während beim Morbus Paget die untere Wirbelsäule bevorzugt befallen ist (Schmorl 1932; Ziegler u. Frank 1988), treten bei der Hyperostosis in den oberen Wirbelsäulenabschnitten Läsionen mit gleicher und sogar höherer Inzidenz auf. Bei beiden Krankheiten sind in der Regel Wirbelkörper und Fortsätze gleichzeitig betroffen (Schmorl 1932). Sowohl beim Morbus Paget als auch bei der Hyperostosis der Maus sind insbesondere die peripheren Anteile des Wirbelkörpers betroffen. Ähnlich der Hyperostosis - insbesondere bei C3Hx101/F1-Hybriden - sollen nach Schmorl (1932) vorwiegend osteolytische Pagetformen vor allem in der unteren Wirbelsäule und im Kreuzbein vorkommen.

Im Gegensatz zum häufig solitären Befall des Manubrium sterni bei Paget-Patienten (Schmorl 1932) sind bei der Maus häufig mehrere Sternebrae verändert, mit Bevorzugung des Metaphysenbereiches.

Übereinstimmend mit Schmorl (1932) werden auch bei Mäusen regelmäßig Veränderungen mit Auftreibungen in den knorpeligen Abschnitten der Rippen gefunden. Auf diese Veränderungen weist auch Cottier (1961) bei der Maus hin. Zumindest bei der Maus wird eine altersbedingte Veränderung vermutet, die sich unabhängig vom Hyperostosisgeschehen entwickelt.

Metabolische Aspekte

Ähnlich wie beim Morbus Paget läßt der vermehrte Knochenumbau bei der Hyperostosis einen Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum erwarten.

In der vorliegenden Untersuchung ist der Mittelwert der alkalischen Serumphosphatase bei den Hyperostosistieren gegenüber gesund getöteten Kontrolltieren als auch unbehandelten Versuchstieren ohne Hyperostosisläsionen deutlich erhöht. Dennoch zeigt sich im Einzelfall, daß die Aktivität der Serumphosphatase kein sicheres Kriterium für die Hyperostosis ist, zumal die Streubreite der Enzymwerte bei den "Hyperostosis-Tieren" extrem hoch ist.

Die alkalische Phosphatase umfaßt eine Gruppe von Isoenzymen, die außer im Knochen (Osteoblasten) in der Leber, in der Niere, im Darm sowie in der Placenta gebildet werden. Bei den Säugetieren können zwei verschiedene Arten dieses Enzyms unterschieden werden. Die eine Art kommt in der Leber, dem Knochen, der Niere und der Placenta vor und entspricht dem Leber/Knochen/Nieren-Enzym beim Menschen, das andere Enzym entspricht dem humanen Darm-Enzym (Goldstein et al 1980). Demnach ist die Aktivitätserhöhung der alkalischen Phosphatase nicht spezifisch für Erkrankungen des Skelettsystems, die mit einem verstärkten Umbau von Knochensubstanz einhergehen. In gleicher Weise wird sie zur Diagnose von Erkrankungen des hepatobiliären Systems herangezogen. In der vorliegenden Arbeit wurden auch bei Mäusen ohne Skeletterkrankung vereinzelt erhöhte Serumwerte gemessen und nicht immer konnten diese auf weitere Organerkrankungen zurückgeführt werden.

Zur Zeit besteht die Möglichkeit, mit Hilfe von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern die Skelett-alkalische Phosphatase und die hepatische alkalische Phosphatase getrennt zu bestimmen und somit eine Aktivitätserhöhung direkt dem Organsystem zuzuordnen. Die Gewinnung von monoklonalen und polyklonalen Antikörpern wird von Nair et al (1987) beschrieben.

Diese Möglichkeit bietet Anlass zu weiteren Untersuchungen des Krankheitsbildes "Hyperostosis der Maus".

Verlauf

Analog zum Morbus Paget können bei den Hyperostosisläsionen verschiedene Phasen unterschieden werden, und die verwendeten Klassifikationen stimmen bei beiden Erkrankungen weitgehend überein. Aufgrund insbesondere röntgenologischer Beobachtung von Pagetpatienten wird bis heute allgemein angenommen, daß beginnende lytische Läsionen durch zunehmende Bildung von Knochengewebe über gemischte Formen schließlich -im Laufe von Jahren- das sklerotische Stadium erreichen können, was als spontaner Heilungsprozeß gewertet wird. Entsprechende Aussagen sind bei der Maus nicht möglich, da die histologischen Präparate nur das momentane Stadium reflektieren. Die Zunahme der zellreichen Läsionen bei älteren Mäusen spricht insb. bei den C3Hx101/F1-Hybriden aber gegen die oben beschriebene Entwicklung der Läsionen (resorptiv → gemischt → sklerotisch), die zunehmende Zahl der betroffenen Knochen im Skelett gegen eine spontane Heilung der Erkrankung. In Anlehnung an Maldague u. Malghem (1987) muß eine lytische Phase nicht zwingend als primäres resorptives Stadium angesehen werden; resorptionsfördernde Faktoren können den Abbau neugebildeten Knochengewebes jederzeit stimulieren. Eine Reaktivierung der Resorption in sklerotischen Läsionen ist wahrscheinlich. Demineralisierte Extrakte der Knochenmatrix haben eine stimulatorische Wirkung auf Knochenzellen.

Der resorbierende Knochen setzt Faktoren frei, die stimulierend auf das Wachstum der Knochenzellen einwirken (Manishen et al 1986).

Es wäre somit denkbar, daß sich die Umbauvorgänge in den Läsionen ständig selbst unterhalten. Auch die signifikante Abnahme der Hyperostosis-Inzidenz bei den älteren CBA-Tieren ist kein sicherer Beweis für eine echte Ausheilung bei diesem Stamm. Möglicherweise wurden hier gesündere und langlebigere Tiere erfaßt und so eine Abnahme der Inzidenz mit dem Alter vorgetäuscht.

Ätiologie

Während beim Morbus Paget eine Virusätiologie angenommen wird, bleibt die kausale Genese der Hyperostosis ungeklärt. Lokale humorale Faktoren können die Umbauvorgänge stimulieren, und ähnlich wie beim Morbus Paget scheinen verschiedene Zellarten an dem Prozeß beteiligt zu sein. Die Hypervaskularisierung läßt an entzündliche Reaktionen denken, wobei Hinweise auf die auslösende Noxe selbst nicht festgestellt werden.

Tab.43 Gegenüberstellung von Hyperostosis und Morbus Paget

Morbus Paget	Hyperostosis
Inzidenz 3% u. weniger	Inzidenz bis 100% (NMRI, C3Hx101)
Auftreten in d.2.Lebenshälfte	Auftreten in der 2.Lebenshälfte
famili. u. rassische Häufung	genetische Prädisposition mögl.
annähernd ausgewogene	deutliche Bevorzugung des weibl.
Geschlechtsverteilung	Geschlechts
häufiger monostisch	je nach Stamm monost. - polyost.
charakteristische Deformation	ausnahmsweise Deformation im
betroffener Knochen	Skelett
Morphologie	
Phasen:	Phasen:
1) initiale destruktive bzw. osteolytische Phase	1) zellige bzw. osteolytische Phase
fokale Knochenresorption	fokale Resorpt.d.kompakt.Knochen
große Osteoklasten mit extrem hoher Kernzahl	große Osteoklasten, häufig polynukleär, auch in Distanz zur Knochenoberfläche
Ersatz des blutbild. Marks durch fibrös.Bindegewebe	Ersatz des blutbild. Marks durch spindelzellige Proliferate (unreife Zellen)
Bindegewebsstroma stark vaskularisiert	+/- blutreiche Sinus
2) gemischte Phase = dominierende Form	2) gemischte Phase (= vorwiegend ruhend und vorwiegend zellig) =dominier. Form
gleichzeitig An- u. Abbau von Knochengewebe	gleichzeitig An- u. Abbau von Knochengewebe
vermehrt akt. Osteoblasten	vereinzelt akt. Osteoblasten
breite Osteoidsäume	Osteoidspiculae im Markraum
Kollagenstruktur normal	filamentöses Osteoid
erst Geflechtknochen, später lamellärer Knochen	überwiegend Bildung lamellären Knochens
nicht vermehrt Mitosen	nicht vermehrt Mitosen
periostale Reaktionen	keine periostalen Reaktionen
3) osteoblastische bzw. osteosklerotische Phase	3) osteosklerotische Phase
dichter Mosaikknochen	Obliteration des Markraumes
Knochenmark normal	durch kompakten Knochen
	Mosaikstruktur nicht typisch
	vereinzelt Kittlinien
Verlauf	
spontane Heilung möglich, wobei in der Sklerosierung die inaktive Phase vermutet wird	bei älteren Mäusen Zunahme der zellulären Komponente
	sklerotische Phase als Endphase fraglich
Ätiologie	
vermutl. Slow Virus Infekt. (Masern-, RSV-Virus)	kein Nachweis viral.Einschlüsse
	möglicherweise Immunopathie

5.8. Einfluß osteotroper Radionuklide auf die Hyperostosis

Abweichungen nach Inkorporation von Thorium 227 und Actinium 227

Nach Inkorporation von Thorium 227 und Actinium 227 in niedriger Dosierung werden folgende Abweichungen zu unbehandelten weiblichen NMRI-Tieren gesehen:

1) Häufiger und früher wird die grobfleckige LWS im Röntgenbild gesehen. Nach kombinierter Gabe von 0,05 $\mu\text{Ci/kg}$ Actinium 227 und 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ Thorium 27 ist das gesamte Skelett gegenüber unbehandelten Tieren acht mal häufiger grobfleckig im Röntgenbild gezeichnet (Inzidenz von 16% gegenüber 2%).

Die kombinierte Anwendung der Radionuklide begünstigt offenbar Zeit und Schweregrad Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen stärker als die einmalige Verabreichung der alpha-Strahler Thorium 227 bzw. Actinium 227. Bei Einzelinjektion hat die Dosierung von Thorium 227 in den Bereichen 0,5-1 $\mu\text{Ci/kg}$ keinen Einfluß auf die Inzidenz des grobfleckigen Skeletts im Röntgenbild.

Nach Gabe von 1 $\mu\text{Ci/kg}$ (=37 KBq) Thorium 227 im Alter von 12 Monaten gegenüber der gleichen Dosierung von Thorium 227 im Alter von einem Monat kann keine signifikante Inzidenzabweichung der "grobfleckigen Zeichnung" im Röntgenbild beobachtet werden (siehe Tabelle 27-29). Das bedeutet, daß sich die Veränderungen auch bei später Injektion jenseits der Knochenwachstumsperiode induzieren lassen.

2) Die mikroskopisch gefundenen Läsionen manifestieren sich gegenüber unbehandelten Mäusen früher.

Bemerkenswert ist die deutliche Inzidenzzunahme in sämtlichen Skelettregionen nach Verabreichung von Actinium 227 gegenüber einer geringeren Zunahme der Veränderungen nach Thorium 227-Gabe. Da sich am Versuchsende herausstellte, daß Actinium 227 10fach überdosiert war, beträgt die Dosis beider Radionuklide 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$.

Die deutlich höhere Hyperostosis-Inzidenz nach Actinium 227-Inkorporation läßt sich einerseits durch die längere Halbwertszeit (22 Jahre) als auch durch die kontinuierliche Produktion des Tochternuklids Thorium 227 erklären.

3) Das Verteilungsmuster der Läsionen im Skelett ist ähnlich wie bei unbehandelten Mäusen. Auffällig ist die geringe Beteiligung des Humerus an den Umbauvorgängen, die bei Kontrolltieren und nach Verabreichung von Thorium 227 deutlicher zutage tritt als nach Actinium 227-Gabe (siehe Tab.34). Weiterhin fällt die deutliche Zunahme der Hyperostosis-Inzidenz in der proximalen Humerusepiphyse auf, die hier wiederum in der Actinium 227-Versuchsgruppe höher ist als nach Verabreichung von Thorium 227 (Inzidenz: Kontrolltiere 2%; Thorium 227 49%; Actinium 227 87%).

4) In den Läsionen wird eine deutliche Zunahme der Vaskularisation gesehen. Früher und häufiger treten bei NMRI-Tieren osteolytische Formen auf mit extrem großen mehrkernigen Osteoklasten. Der Anteil der aktiven Osteoblasten nimmt gegenüber unbehandelten weiblichen Mäusen nur geringfügig zu.

Die ultrastrukturellen Befunde entsprechen denen bei unbehandelten NMRI-Mäusen.

Die Herde sind z.T. scharf vom gesunden Gewebe abgegrenzt. Das morphologische Bild weicht häufiger vom klassischen Bild der Hyperostosis ab.

Das bizarre Muster der Knochentrabekel, das häufige Auftreten großer polymorph gestalteter Zellkerne mit grobscholligem Kernchromatin, die Zunahme der Zelldichte und das vermehrte Vorkommen von Mitosen erschweren die Abgrenzung von neoplastischen Veränderungen insbesondere bei expansiven Läsionen.

Abweichungen nach Inkorporation von Radium 224 (72 x 0,5 μ Ci/kg alle 3,5 Tage) (=1332 KBq) bei C3Hx101/Fl-Hybriden (entsprechend einer Tumorerwartung von 92% bei einer Latenzzeit von 7-8 Monaten (Müller et al 1978)

- 1) Analog zu den Beobachtungen bei NMRI-Mäusen kommt es auch bei den Hybriden zu einer Vorverlegung des Manifestationsalters.
- 2) Wie bei den Kontrolltieren dominieren bei weiblichen Versuchstieren anfangs die osteoplastischen Formen, während bei älteren Tieren Läsionen mit überwiegender Knochenresorption vorherrschen.
- 3) Ähnlich wie bei den strahlenexponierten NMRI-Tieren mit niedriger Aktivität werden vermehrt Veränderungen mit fraglicher Zugehörigkeit gesehen.
- 4) Abweichend zu dem bisher gesagten werden bei den männlichen Hybriden vermehrt aktive Osteoblasten gesehen (siehe Abb.53). Dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen von Nilsson (zit. nach Pömsel 1974) überein, der nach einmaliger Inkorporation langlebiger Radionuklide eine vorübergehend zunehmende Zahl der Osteoblasten fand. Radium 224 hat zwar eine sehr kurze Halbwertszeit von 3,64 Tage, doch kommt es durch die protrahierte Verabreichung zu einer Verlängerung der inneren Bestrahlung. Da auch bei weiblichen Hybriden nach Bestrahlung in frühen Läsionen die osteoplastischen Formen vorherrschen, wenngleich ohne wesentliche Zunahme der Osteoblastenzahl, scheint die Bestrahlung stimulierend auf die Osteogenese zu wirken.
- 5) Nach Strahlenexposition wird vermehrt ein devitalisiertes Knochengewebe mit leeren Osteozytenlakunen gesehen, was eine Aktivierung endogener Viren durch die innere Bestrahlung vermuten läßt. Interessanterweise unterscheiden sich die reifen C-Typ-Virus-Partikel, die bei unbehandelten C3Hx101/Fl-Mäusen gesehen werden, ultrastrukturell von denen, die in Radium 224 induzierten Osteosarkomen beim selben Mäusestamm gefunden werden (Marquart 1974).

Über eine Zunahme Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen mit generalisierter Verbreitung über das Skelett und zeitlich früherem Auftreten nach Ganzkörperbestrahlung bei gleichzeitigem Vorkommen von Ovartumoren berichtet auch Cottier (1961). Bei unbehandelten weiblichen Mäusen, die ebenfalls Ovarumore aufwiesen, waren die Läsionen herdförmig begrenzt und traten zu einem späteren Zeitpunkt auf. Auf eine Veränderung der Morphologie nach Bestrahlung weist Cottier aber nicht hin.

5.9. Beziehung zwischen Hyperostosis und Osteosarkomen

Auf einen möglichen prämaligen Charakter ähnlicher Veränderungen nach Gabe langlebiger knochenaffiner Radionuklide wird vom Arbeitskreis um Loutit hingewiesen. Während Loutit, Corp und Adran (1976) mit Radium 226 (Halbwertszeit: 1620 Jahre (Vaughan 1973)) osteosklerotische Herde bei senilen C3H- und CBA-Mäusen induzieren bzw. verstärken konnten, berichten Humphreys et al (1987) nach Plutonium 239-Gabe (Halbwertszeit: $2,4 \times 10^4$ Jahre (Vaughan 1973)) über fokale zelluläre Läsionen mit polyhedralen und fusiformen Zellen.

Nach subkutaner Übertragung der veränderten Gewebsteile bildeten sich im Wirtstier an der Implantationsstelle Osteosarkome aus, weshalb Humphreys et al (1987) die gefundenen Läsionen als "early osteosarcomas" bezeichnen. Die Inzidenz der "early osteosarcomas" wird bei den Kontrolltieren mit 6% angegeben und nimmt mit zunehmender Dosierung von Plutonium 239 zu (1,85 KBq/kg: 6%; 5,55 KBq/kg: 11%; 18,5 KBq/kg: 18%).

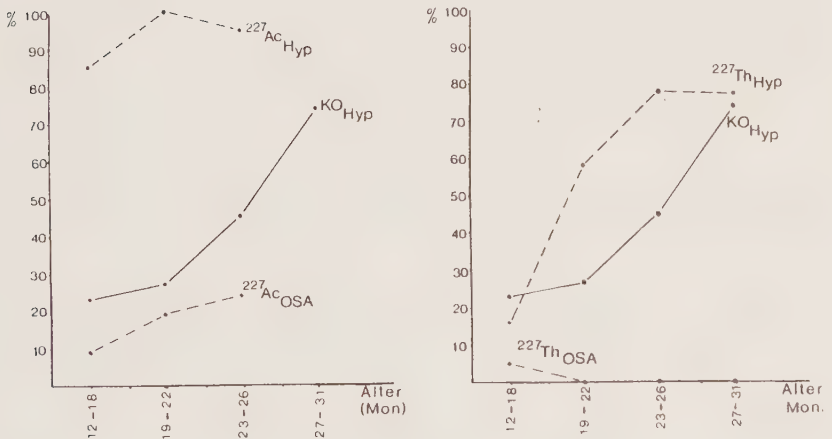
Die Beziehung zwischen Hyperostosis und Osteosarkomen wurde eingehend von Luz (1980) untersucht.

Bei der NMRI-Maus liegt die spontane Osteosarkomrate bereits im Altersintervall 13-17 Monate bei ca 0,3%. Demnach benötigt das spontane Osteosarkom nicht die schwere Hyperostosis als eine über längere Zeit vorausgehende Veränderung (siehe Luz 1980). Während die Hyperostosis mit fortschreitendem Alter häufiger und ausgeprägter gesehen wird, nimmt die Häufigkeit des spontanen Osteosarkoms im hohen Alter nicht signifikant zu.

In Untersuchungen von Luz (1980) führte die Verabreichung von 6 mal 1 $\mu\text{Ci/kg}$ (=222 KBq) Thorium 227 i.p. (im Abstand von 2 Wochen) im Alter von 18 Monaten nicht zu einer deutlichen Verkürzung der Tumoralatenzzeit, was gegen eine eventuelle Promotorwirkung der Hyperostosis spricht.

Das Auftreten strahleninduzierter Hyperostosis und Osteosarkome in der Lendenwirbelsäule der untersuchten weiblichen NMRI-Mäuse ist der Abbildung 54 zu entnehmen. Aufgrund des geringen Zahlenmaterials (TWB-A: 7 Tiere, TWB-0,5: 6 Tiere) wurden Tiere unter einem Alter von 12 Monaten vernachlässigt.

Abb. 54 Häufigkeit von Hyperostosis (Hyp.) und Osteosarkomen in der LWS bei NMRI-Kontrolltieren (TWB-KO) und nach Inkorporation von jeweils 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ ($= 18,5 \text{ KBq}$) Th 227 (TWB-0,5) bzw. Actinium 227 (TWB-A) in den verschiedenen Altersabschnitten.



Alter (Mon)	12 - 18		19 - 22		23 - 26		27 - 31	
	Hyp	OSA	Hyp	OSA	Hyp	OSA	Hyp	OSA
TWB-KO	10/43 ¹		9/33 ^{2,3}		9/20 ⁴		14/19	
TWB-0,5	3/19	1/19	15/26 ³	0	21/27 ⁴	0	17/22	0
TWB-A	28/33 ¹	3/33	36/36 ²	7/36	20/21	5/21	-	-

1, 2 $p < 0,0001$ 3, 4 $p < 0,05$

Nach Inkorporation von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ (= 18,5 KBq) Actinium 227 liegt die Hyperostosis-Inzidenz in der Lendenwirbelsäule bereits im Altersabschnitt 19-22 Monaten bei 100%, während die Osteosarkom-Inzidenz mit zunehmendem Alter noch weiter zunimmt und bei 23 - 26 Monate alten Tieren einen Wert von 24% erreicht.

Im Altersintervall 12-18 Monate ist die Osteosarkom-Inzidenz in der Lendenwirbelsäule nach Thorium 227-Gabe in einer Dosierung von 0,5 $\mu\text{Ci/kg}$ (= 18,5 KBq) mit 5% ähnlich hoch wie bei den Actinium 227 exponierten Tieren.

Während aber die Hyperostosis-Inzidenz mit zunehmendem Alter noch weiter zunimmt, werden bei über 18 Monate alten Tieren keine Osteosarkome mehr in der Lendenwirbelsäule gefunden.

Analog zu der spontanen Osteosarkomrate (siehe Luz 1980) treten strahleninduzierte Osteosarkome am häufigsten in der Wirbelsäule und hier vor allem in den unteren Abschnitten auf. Hierbei ist anzumerken, das Osteosarkome der unteren BWS häufiger in den kaudalen Wirbeln lokalisiert sind. Deutlich seltener treten Osteosarkome in den Röhrenknochen sowie im Os ilium und im Sternum auf, während die Hyperostosis-Inzidenz nur geringfügig niedriger oder ähnlich hoch ist wie in der Wirbelsäule.

Aus der Gegenüberstellung der Osteosarkomrate und der Hyperostosis-Inzidenz läßt sich keine direkte Beziehung beider Phänomene ableiten, weder nach Actinium 227- noch nach Thorium 227-Gabe.

Deutlicher als bei den NMRI-Tieren zeigt sich eine mangelnde Korrelation Osteosarkom/Hyperostosis-Inzidenz bei den strahlenexponierten C3Hx101/F1- Hybriden. Nach Inkorporation von Radium 224 ($72 \times 0,5 \mu\text{Ci/kg}$ alle 3,5 Tage), d.h. entsprechend einer Tumorerwartung von 92% (Müller et al 1978), liegt das Maximum der strahleninduzierten Osteosarkome wie der spontan auftretenden Osteosarkome in der LWS (siehe Tabelle 44).

Tab.44 Vergleich der Osteosarkomrate und der Hyperostosis-Inzidenz bei weibl. C3Hx101/F1-Hybriden nach Inkorporation von $72 \times 0,5 \mu\text{Ci/kg}$ Ra 224 alle 3,5 Tage, Alter: 2-18 Mon.

	Hyperostosis-Inzidenz	Osteosarkom-Inzidenz
HWS	48/64 (75%)	1/64 (1,6%)
BWSo	38/41 (93%)	6/41 (15%)
BWSu	54/68 (79%)	8/68 (12%)
LWS	50/66 (76%)	23/66 (35%)
Sacrum	44/61 (72%)	11/61 (18%)
Humerus	61/114 (54%)	2/114 (2%)
Femur	80/117 (68%)	5/117 (4%)
Tibia	76/117 (65%)	10/117 (9%)
Ilium	49/122 (40%)	5/122 (4%)
Sternum	2/3	1/3

In ähnlicher Weise wird beim Morbus Paget eine sarkomatöse Entartung der Läsionen diskutiert.

Knochentumoren können das Krankheitsbild bei Morbus Paget-Patienten komplizieren. Paget-Patienten haben ein dreißigmal höheres Tumorrisiko als andere Menschen über einem Alter von 40 Jahren (Singer und Mills 1977; Seret et al 1987), bzw. kommen nach Sissons (1976) 30% der malignen Knochentumoren bei dieser Altersgruppe bei Paget-Patienten vor. Das größte Risiko einer sarkomatösen Entartung besteht bei Patienten mit einer langbestehenden Erkrankung (Anderson u. Dehner 1976).

Bei 70-80% der Patienten mit Sarkomen zeigt das Skelett einen polyostischen Befall (Seret et al 1987).

Die Tumoren treten insbesondere in den langen Röhrenknochen, im Becken und im Schädel auf (Sissons 1976) und weniger in den Wirbeln (Seret et al 1987).

Am häufigsten werden Osteosarkome (50-60%) gesehen, gefolgt von Fibrosarkomen (20-25%), Chondrosarkomen (10-15%) und Riesenzelltumoren (5-10%) (Anderson u. Dehner 1976).

Die Prognose ist äußerst ungünstig, die Überlebensrate beträgt 1-3% (Anderson u. Dehner 1976) mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 4,5 Monaten (Seret et al 1987).

Eine sarkomatöse Entartung wird häufiger in osteolytischen Läsionen gesehen (Seret et al 1987).

Kalinowski und Goodwin (1981) vermuten, daß die Hypervaskularisation des Knochens einen möglichen prädisponierenden Faktor bei der Entwicklung von metastatischen Erkrankungen im Paget-Knochen darstellt. Da die aufgeführten Untersuchungsergebnisse stets aus der Retrospektive erfolgten, bleibt die mögliche Prämalignität der Pagetveränderungen fraglich, zumal nicht-neoplastische Proliferate ebenso gut auch Begleit- oder Folgeerscheinungen von malignen Veränderungen sein könnten.

Derzeit wird die Wahrscheinlichkeit einer malignen Entartung der Pagetveränderungen auf 1% oder weniger geschätzt (siehe Revell 1986).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die mehrfach beobachtete Koexistenz von Morbus Paget und Knochensarkom nicht als sicherer Beweis für eine kausale Beziehung beider Phänomene angesehen werden (Luz 1980).

Gegen eine sarkomatöse Veränderung der Paget-Läsionen sprechen auch Langzeitbeobachtungen bei Patienten, denen in den ersten Jahren nach dem 2. Weltkrieg mangels Medikamente Radium 224 zur Behandlung von Knochentuberkulose bzw. ankylosierender Spondylitis injiziert worden war (Mays et al 1986): weder bei den Radium 224-Patienten noch bei den Radium 226-Patienten, die als Leuchtzifferblattmalerinnen in der Uhrenindustrie Ra 226 exponiert waren, wurden jemals Paget-Veränderungen beschrieben, obwohl beide Radionuklide beim Menschen Osteosarkome induzieren. Geht man von der Möglichkeit einer malignen Entartung der Paget-Läsionen aus, so könnten umgekehrt vor der Ausbildung von Osteosarkomen Paget-Veränderungen erwartet werden.

6. Zusammenfassung

Die Hyperostosisläsionen sind charakterisiert durch spindelzellige Proliferate in den Markräumen, teilweise begleitet von zahlreichen weitgestellten Blutgefäßen, z.T. kommt es zu einer Zubildung von Knochensubstanz. Abhängig vom jeweiligen morphologischen Bild werden vier Stadien unterschieden:

- 1) ruhende, osteosklerotische Phase
- 2) vorwiegend ruhende bzw. vorwiegend osteoplastische Phase
- 3) vorwiegend zellige bzw. vorwiegend osteolytische Phase
- 4) reinzellige bzw. osteolytische Phase

Ultrastrukturell sind die Spindelzellen deutlich von Fibroblasten und Fibrozyten unterscheidbar; vielmehr müssen sie als unreife Zellen angesprochen werden. Osteoblasten, Osteozyten sowie Osteoklasten zeigen ultrastrukturell keine morphologischen Abweichungen.

Vorkommen und Verteilung der Hyperostosis im Skelett, aber auch das vorherrschende morphologische Bild der Läsionen sind charakteristisch bei den einzelnen Mäusestämmen, weshalb eine unterschiedliche genetische Disposition vermutet wird.

Ähnliche Veränderungen bei männlichen Mäusen können aufgrund häufiger morphologischer Abweichungen nicht eindeutig dem Hyperostosiskomplex zugeordnet werden.

Die kausale Genese der Hyperostosis bleibt ungeklärt. Hinweise auf eine Virusinfektion werden nicht festgestellt.

Interaktionen zwischen Zellen des Immunsystems und Knochenzellen sind möglich. Lokale humorale Faktoren können die Umbauvorgänge stimulieren, wobei vermutlich verschiedene Zellarten an dem Prozeß beteiligt sind. Die Hypervaskularisierung läßt an entzündliche Reaktionen denken; Hinweise auf die auslösende Noxe selbst werden nicht festgestellt.

Eine Gegenüberstellung von weiteren Organerkrankungen und Hyperostosis-Schweregrad läßt keine Beziehung erkennen.

Der Vergleich der Hyperostosis der Maus mit dem Morbus Paget des Menschen zeigt in einigen Punkten eine Übereinstimmung beider Krankheitsbilder. Deutliche Abweichungen vom Morbus Paget betreffen insbesondere :

- 1) beteiligte Zellarten z.T. verschieden
- 2) Fehlen von Deformationen und periostalen Reaktionen bei der Hyperostosis
- 3) Mosaikknochen für die Hyperostosis nicht typisch
- 4) sklerotische Phase als Endphase zumindest bei den C3H-Hybriden fraglich
- 5) kein Nachweis viraler Einschlüsse in den Osteoklasten

Wie beim Morbus Paget werden auch bei der Hyperostosis der Maus erhöhte Aktivitäten an alkalischer Phosphatase gemessen. Vereinzelt erhöhte Enzymwerte bei Mäusen ohne Hyperostosisherde im Skelett lassen die alkalische Phosphatase als sicherer Indikator der Erkrankung jedoch in Frage stellen.

Nach Inkorporation osteotroper Radionuklide treten ähnliche Läsionen sowohl früher als auch ausgeprägter gegenüber unbehandelten Mäusen auf. Die Abgrenzung zu neoplastischen Veränderungen ist teilweise erschwert. Hervorzuheben ist das vermehrte Auftreten von aktiven Osteoblasten bei männlichen Hybriden nach Verabreichung von Radium 224 ($72 \times 0,5 \mu\text{Ci/kg}$ alle 3,5 Tage) was eine stimulierende Wirkung der Bestrahlung auf die Osteogenese vermuten läßt. Nach Inkorporation osteotroper Radionuklide nimmt die Osteosarkomrate im Vergleich zur spontanen Osteosarkominzidenz deutlich zu, wobei die Verteilung von Osteosarkomen und Hyperostosisläsionen im Skelett keine Übereinstimmung zeigt.

7. Summary

Spontaneous and radiation induced hyperostosis of the mouse - a model for human Morbus Paget?

Hyperostotic lesions are characterised by spindlelike cell-proliferation in the marrow-cavity, partly accompanied by numerous dilated blood-vessels. In some cases the marrow-cavity is replaced by a network of bony trabeculae.

Depending on the specific morphological picture, four different phases can be distinguished:

- 1) resting, osteosclerotic phase
- 2) predominantly resting or predominantly osteoplastic phase
- 3) predominantly cellular or predominantly osteolytic phase
- 4) osteolytic phase

Ultrastructurally the spindle-cells clearly diverge from fibroblasts and fibrocytes; in fact they should be regarded as immature cells. Osteoblasts, osteocytes as well as osteoclasts do not show any morphological changes.

The occurrence, distribution and morphology of hyperostosis within the skeleton are characteristic of each given mouse strain. Thus, hyperostosis probably is the result of various genetic factors.

Similar variations within male mice are probably not only related to the hyperostosis-complex since there are numerous morphological alterations.

The causal genesis of hyperostosis is still unknown and it has not been determined whether virus infection is involved. Interactions between the immune system and bone-cells have been postulated. Alterations may be stimulated by local humoral factors and this process involves various cell-types. Additionally hypervascularisation is thought to be due to an inflammatory reaction. However, traces of the released agent are not detectable.

There appears to be no relationship between hyperostosis stages and other organ diseases.

Comparison of hyperostosis of the mouse with human Morbus Paget shows similarities throughout the disease process. However obvious differences between Morbus Paget and hyperostosis include:

- 1) Some of the cell types involved are different.
- 2) There is no deformation or periosteal reaction.
- 3) The mosaic pattern of bone is not typical for hyperostosis.
- 4) There is no evidence of viral inclusions in the osteoclasts.

Increased alkaline phosphatase activities can be measured both for hyperostosis of the mouse and for Morbus Paget. The use of alkaline phosphatase as a definite indicator for the disease may not be useful since there are isolated increases in enzyme-values found in mice that do not have hyperostotic foci in the skeleton.

Similar, but more distinct, lesions appear early on after incorporation of bone-seeking radionuclides. It is difficult to differentiate between neoplasia and these lesions. The administration of radium 224 ($72 \times 0,5 \mu\text{Ci/kg}$ every 3,5 days) is supposed to have a stimulating effect on osteogenesis. This can be observed as an increase in the number of active osteoblasts in male C3H-hybrid mice. In comparison to the spontaneous osteosarcoma incidence, the osteosarcoma rate increases after incorporation of bone-seeking radionuclides, and thus the distribution of osteosarcomas and hyperostosis-lesions in the skeleton are different.

8. Literaturverzeichnis

- Abelanet, R., Daudet-Monsac, M., Laoussadi, S., Forest, M.
Vacher-Lavenu, M.C.
Frequency and diagnostic value of the virus-like filamentous
intranuclear inclusions in giant cell tumor of bone, not
associated with Paget's disease
Virchows Arch. (A), 1986, 410: 65-68
- Altman, P.L., Katz, D.D.
Ovarien tumors: mouse. In:
"Inbred on genetically defined strains of Laboratory Animals"
Part 1 Mouse and Rat, pp 193-197
Federation of American Societies of Experimental Biology
Bethesda, Maryland 1979
- Altman, R.D., Singer, F.
Proceedings of the Kroc Foundation Conference on Paget's
disease of bone
Arthritis Rheum., 1980, 23 (10)
- Anderson, J.T., Dehner, L.P.
Osteolytic form of Paget's disease
Differential diagnosis and pathogenesis
J. Bone Joint Surg. (Am), 1976, 58: 994-1000
- Banks, W.J.
Applied Veterinary Histology, 2nd ed.
Williams a. Wilkins, Baltimore, 1986
- Baron et al
Paget's disease of bone
Calcif. Tissue Int., 1986, 38: 309-317
- Baslé, M.F., Fournier, J.G., Rozenblatt, S., Rebel, A.,
Bouteille, M.
Measles virus RNA detected in Paget's disease bone tissue by
in situ Hybridization
J.Gen. Virol., 1986, 67: 907-913
- Baslé, M.F., Mazaud, P., Malkani, K., Chretien, M.F.,
Moreau, M.F., Rebel, A.
Isolation of osteoclasts from Paget's bone tissue
Morphometry and cytochemistry on isolated cells
Bone, 1988, 9: 1-6
- Baslé, M.F., Rebel, A., Fournier, J.G., Russell, W.C.,
Malkani, K.
On the trail of Paramyxoviruses in Paget's disease of bone
Clin. Orthop., 1987, 217: 9-15

Baslé, M.F., Russell, W.C., Goswami, K.K.A., Rebel, A., Giraudon, P., Wild, F., Filmon, R.
Paramyxovirus antigens in osteoclasts from Paget's bone tissue detected by monoclonal antibodies
J. Gen. Virol., 1985, 66: 2103-2110

Bonucci, E.
Lipid globules in osteogenic cells
A histochemical and electron-microscopic investigation
J. Microsc., 1965, 4: 57-70

Burger, E.H., van der Meer, J.W., Nijweide, P.J.
Osteoclast formation from mononuclear phagocytes: role of bone-forming cells
J. Cell Biol., 1984, 99 (6): 1901-1906

Burkhardt, R.
Die technischen Voraussetzungen der Histobiopsie des markhaltigen Knochens. In:
"Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen", pp 7-11
Springer, Berlin, Heidelberg, 1970

Claman, H.N.
Mast cells, T cells and abnormal fibrosis
Immunology Today, 1986, 6 (6): 192-195

Cottier, H.
Strahlenbedingte Lebensverkürzung
Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1961

Cottier, H., Keller, H., Roos, B.
Generalisierte Hyperostosis interna und Osteosarkome bei röntgenanzbestrahlten weiblichen Schweizer Albinomäusen mit hormonal aktiven Ovarialtumoren
Path. Microbiol., 1964, 27: 458-466

Dämmrich, K.
Entwicklungsstörungen des Skeletts. In:
"Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere", (Ed.: Joest, E.)
Bd IV : Genitalorgane, Haut, Skelett, pp 482-643
Paray, Berlin, Hamburg, 1985

Dodd, D.C., Port, C.D.
Hyperostosis of the marrow cavity caused by Misoprostol in CD-1-strain mice
Vet. Pathol., 1987, 24: 545-548

Doyle, F.H., Banks, L.M., Pennock, J.M.
Radiologic observations on bone resorption in Paget's disease. In:
"Proceedings of the Kroc Foundation Conference on Paget's disease of bone"
Arthritis Rheum., 1980, 23 (10): 1205-1214

- Eisman, J.A., Martin, T.J.
Osteolytic Paget's disease
J. Bone Joint Surg. (Am), 1986, 68 (1): 112-117
- Enderle, A., von Gumpfenberg, S.
Ostitis deformans (Paget)- oder eine Tard-Form einer hereditären Hyperphosphatasie
Arch. Orthop. Trauma. Surg., 1979, 94: 127-134
- Finkel, M.P., Biskis, B.O., Jenkins, P.B.
Toxicity of Radium-226 in mice. In:
"Radiation-induced cancer", pp 369-385
International Atomic Energy Agency, Vienna, 1969
- Frame, B., Marel, G.M.
Paget's disease: a review of current knowledge
Radiology, 1981, 141: 21-24
- Gherardi, G., LoCascio, V., Bonucci, E.
Fine structure of nuclei and cytoplasm of osteoclasts in Paget's disease of bone
Histopathology, 1980, 4: 63-74
- Göthlin, G., Ericsson, J.L.E.
The Osteoclast. Review of ultrastructure, origin, and structure-function relationship
Clin. Orthop., 1976, 120: 201-231
- Gössner, W., Hug, O., Luz, A., Müller, W.A.
Experimental induction of bone tumors by short-lived bone-seeking radionuclides
Recent Results Cancer Res., 1976, 54: 36-49
- Goldstein, D.J., Rogers, C.E., Harris, H.
Expression of alkaline phosphatase loci in mammalian tissues
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1980, 77 (5): 2857-2860
- Gowen, M., Mundy, G.
Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon-alpha on bone resorption in vitro
J. Immunol., 1986, 136: 2478-2482
- Gonzales, F., Karnovsky, M.J.
Elektron microscopy of osteoclasts in healing fractures of rat bone
J. Biophys. Biochem. Cytol., 1961, 9: 299-316
- Guyer, P.B., Shepherd, C.D.F.
Paget's disease of the lumbar spine
Br. J. Radiol., 1980, 53: 286-288
- Hadjipavlou, A., Lander, P., Srolovitz, H.
Pagetic Arthritis, Pathophysiology and management
Clin. Orthop., 1986, 208: 15-19

Hancox, N.M.

The osteoclast. In:

" The biochemistry and physiology of bone"

(Ed.: Bourne, G.H.), Vol.I Structure, 2nd ed, pp 45-69

Academic Press, New York, London, 1972

Harvey, L., Gray, T., Beneton, M.N., Douglas, D.L., Kanis, J.A., Russell, R.G.G.

Ultrastructural features of the osteoclasts from Paget's disease of bone in relation to a viral aetiology

J. Clin. Pathol., 1982, 35: 771-779

Holtrop, M.E., King, G.J.

The ultrastructure of the osteoclast and its functional implications

Clin. Orthop., 1977, 123: 177-196

Horton, J., Raisz, L., Simmons, H., Oppenheim, J., Mergenhagen, S.

Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leucocytes

Science, 1972, 177: 793-795

Howatson, A.F., Fornasier, V.L.

Microfilaments associated with Paget's disease of bone:

Comparison with nucleocapsids of measles virus and respiratory syncytial virus

Intervirology, 1982, 18: 150

Huhn, D., Stich, W.

Bone marrow. In:

"Fine structure of blood and bone marrow", pp 15-29

Lehmanns, München 1969

Humphreys, E.R., Loutit, J.F., Stones, V.A.

The induction by 239 Pu of myeloid leukaemia and osteosarcoma in female CBA mice

Int. J. Radiat. Biol., 1987, 51: 331-339

Jaffe, H.L.

The classic Paget's disease of bone. In:

Symposium: Paget's disease

Clin. Orthop., 1977, 127: 4-22

Jee, W.S.S., Nolan, P.D.

Origin of osteoclasts from the fusion of phagocytes

Nature, 1963, 200: 225-226

Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C., Palmer, N.

Pathology of domestic animals

3rd Ed., Vol. 1, Chapter 1: Bones and Joints

Academic Press, Orlando, London, 1985

- Kalinowski, D.T., Goodwin, C.L.
Metastatic disease developing in Paget's disease of bone in the distal end of the femur
Skeletal Radiol., 1981, 7: 229-231
- Krane, S.M.
Paget's disease of bone
Clin. Orthop., 1977, 127: 24-36
- Lander, P.H., Hadjipavlou, A.G.
A dynamic classification of Paget's disease
J. Bone Joint Surg. (Br), 1986, 68 (3): 431-438
- Lerner, U., Boonekamp, P., Junggren, Ö.L., Gustafson, G.T.
Kallidin stimulates bone resorption in cultured mouse calvaria a finding of potential importance in the understanding of the possible role of mast cells in the destruction
Calcif. Tissue Int., 1985, 38 (Suppl.): 25
- Liskova, M.
Influence of estrogens on bone resorption in organ culture
Calcif. Tissue Res., 1976, 22: 207-218
- Liu, C.C., Howard, G.A.
Estrogen-induced bone mass increase is due to uncoupling of bone formation and bone resorption and dissociation of osteoclasts from matrix surfaces
Clin. Res., 1987, 35 (3): 509A
- Loutit, J.F., Corp, M.J., Ardran, G.M.
Radiographic features of bone in several strains of laboratory mice and of their tumours induced by bone-seeking radionuclides
J. Anat., 1976, 122 (2): 357-375
- Loutit, J.F., Sansom, J., Carr, T.E.F.
The pathology of tumors induced in Harwell mice by Pu-239 and Ra-226. In:
"The Health effects of plutonium and radium"
(Ed.:W.S.S.Jee), pp 505-521
The J.W. Press, Salt Lake City, 1976
- Lucht, U.
Osteoclasts and their relationship to bone as studied by elektron microscopy
Z. Zellforsch., 1972, 135: 211-228
- Luk, S.C., Nopajaroonsri, C., Simon, G.T.
The ultrastructure of endosteum: a topographic study in young adult rabbits
J. Ultrastruct. Res., 1974, 46: 165-205

Luz, A.

The range of incidence of spontaneous neoplastic and non-neoplastic lesions of the laboratory mouse
Z. Versuchstierk., 1977, 19 (6): 342-343

Luz, A.

Zur Pathogenese des strahleninduzierten Osteosarkoms
Habilitationsschrift, TU München, GSF-Bericht B 1387
ISSN 07921-1694, Gesellschaft f. Strahlen- und
Umweltforschung, München - Neuherberg, 1980

Luz, A., Linzner, U., Müller, W.A.

Osteosarcoma induction by simultaneous incorporation of ^{227}Th and ^{227}Ac . In:
"Biological implications of radionuclides released from nuclear industries", Vol 1, pp 141-151
International Atomic Energy Agency, Vienna 1979

Mätzsch, T., Bergquist, D., Hedner, U., Nilsson, B.,
Ostergaard, P.

Heparin induced osteoporosis in rats
Thromb. Haemost., 1986, 56 (3): 293-294

Maldague, B., Malghem J.

Dynamic radiologic patterns of Paget's disease of bone
Clin. Orthop., 1987, 217: 126-151

Manishen, W.J., Sivanathan, K., Orr, F.W.

Resorbing bone stimulates tumor cell growth. A role for the host microenvironment in bone metastasis
Am. J. Pathol., 1986, 123 (1): 39-45

Marks, S.J., Seifert, M.F.

The lifespan of osteoclasts: experimental studies using the giant granule cytoplasmic marker characteristic of beige mice
Bone, 1985, 6 (6): 451-455

Marquart, K.-H.

Virus-like particles in ^{224}Ra -induced murine osteosarcomas
Beitr. Pathol., 1974, 152: 116-126

Marquart, K.-H.,

Pleomorphic C-Type virus particles in bone tissue of strain 101 mice and (C3Hx101) F_1 Hybrids
Calcif. Tissue Int., 1979, 28: 259-262

Marquart, K.-H., Luz, A., Gössner, W.

Zur Ultrastruktur des strahleninduzierten Osteosarkoms der Maus
Ver. Dtsch. Ges. Pathol., 1974, 58: 434-437

Mays, C.W., Spiess, H., Chemelevsky, D., Kellerer, A.
Bone sarcoma cumulative tumor rates in patients injected
with ²²⁴Ra. In:

"The radiobiology of Radium and Thorotrast"
(Ed.: Gössner, W., C.B. Gerber, U. Hagen, A. Luz), pp 27-31
Urban u. Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1986

Melson, F., Mosekilde, L.

Dynamic studies of trabekular bone formation and osteoid
maturation in normal and certain pathological conditions
Metab. Bone Dis. Relat. Res., 1978, 1: 45-48

Merwin, R.M., Redmon, L.M.

Skeletal and reticular tissue disorders produced in mice by
agent(s) from Sarcoma 37

J. Natl. Cancer Inst., 1969, 43 (2): 365-376

Meunier, P.J., Coindre, J.M., Edouard, C.M., Arlot, M.E.
Bone histomorphometry in Paget's disease: Quantitative and
dynamic analysis of Pagetic and Nonpagetic bone tissue.
In: "Proceedings of the Kroc Foundation Conference on
Paget's disease of bone"

Arthritis Rheum., 1980, 23 (10): 1095-1103

Milgram, J.W.

Radiographical and pathological assessment of the activity
of Paget's disease of bone

Clin. Orthop., 1977, 127: 43-54

Miller, E.W., Orr, J.W., Pybus, F.C.

The effect of oestron on the mouse skeleton, with particular
reference to the Newcastle Bone Tumour (NBT) strain

J. Pathol. Bacteriol., 1943, 55: 137-150

Mills, B.G.

Nuclear inclusions in Paget's disease of bone

Science, 1976, 194: 201-202

Mills, B.G., Holst, P.A., Stabile, E.K., Adams, J.S., Rude,
R.K., Fernie, B.F., Singer, F.R.

A viral antigen-bearing cell line derived from culture of
Paget's bone cells

Bone, 1985, 6: 257-268

Mills, B.G., Singer, F.R.

Nuclear inclusion in Paget's disease of bone

Science, 1976, 194: 201-202

Mills, B.C., Singer, F.R.

Critical evaluation of viral antigen data in Paget's disease
of bone

Clin. Orthop., 1987, 217: 16-25

- Mills, B.G., Singer, F.R., Weiner, L.P., Holst, P.A.
Immunohistological demonstration of respiratory syncytial virus antigens in Paget's disease of bone
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1981, 78 (2): 1209-1213
- Mirra, J.M.
Pathogenesis of Paget's disease based on viral etiology
Clin. Orthop., 1987, 217: 162-170
- Mössner, E., Boll, M., Pfeleiderer, G.
Purification of human and bovine alkaline phosphatases by affinity chromatography
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 1980, 361: 543-549
- Morse, B.S., Giuliani, D., Soremekun, M., DiFino, S., Giuliani, E.R.
Adaptation of hemopoietic tissue resulting from estrone-induced osteosclerosis in mice
Cell Tissue Kinet., 1974, 7 (2): 113-123
- Müller, W.A.
studies on short-lived internal alpha-emitters in mice and rats. Part II. ²²⁷Th.
Int. J. Radiat. Biol., 1971, 20: 233-243
- Müller, W.A., Gössner, W., Hug, O., Luz, A.
Late effects after incorporation of the short-lived alpha-emitters ²²⁴Ra and ²²⁷Th in mice
Health Phys., 1978, 35 (1-c) : 33-55
- Murray, A.B.
Persönliche Mitteilung 1988
- Murray, A.B., Schmidt, J., Rieke, L.
Retrovirus-induced osteopetrosis in mice
Ultrastructural evidence of early virus production in osteoblasts and osteocytes
Am. J. Pathol., 1986, 124, 319-323
- Nair, B.C., Majeska, R.J., Rodan, G.A.
Rat alkaline phosphatase, I. Purification and characterisation of the enzyme from osteosarcoma: generation of monoclonal and polyclonal antibodies
Arch. Biochem. Biophys., 1987, 254: 18-27
- Norrby, K., Jakobsson, A., Sörbo, J.
Mast-cell-mediated angiogenesis: a novel experimental model using the rat mesentery
Virchows Arch. (Cell Pathol.), 1986, 52: 195-206
- Osdoby, P., Krukowski, M., Oursler, M.J., Salino-Higg, T.
The origin, development and regulation of osteoclasts
BioEssays, 1987, 7 (1): 30-34

Owen, M.

The origin of bone cells in the postnatal organism. In:
"Proceedings of the Kroc Foundation Conference on Paget's
disease of bone"

Arthritis Rheum., 1980, 23 (10): 1073-1080

Pesch, H.-J., Bischoff, W., Becker, Th., Seibold, H.

On the pathogenesis of spondylosis deformans and arthrosis
incovertebralis: comparative form- analytical radiological
and statistical studies on lumbar and cervical vertebral
bodies

Arch. Orth. Op. Trauma. Surg., 1984, 103: 201-211

Pritchard, J.J.

General histology of bone. In:

"The biochemistry and physiology of bone"

(Ed.: Bourne, G.H.), Vol I: Structure, 2nd ed, pp 1-20

Academic Press, New York, 1972a

Pritchard, J.J.

The osteoblast. In:

"The biochemistry and physiology of bone"

(Ed.: Bourne, G.H.), Vol I: Structure, 2nd ed, pp 21-43

Academic Press, New York, 1972b

Pömsel, H.

Frühschäden in Tibia und Wirbel der Maus nach Inkorporation
von Thorium-227 und Radium-224

Dissertation, Fakultät für Medizin, Technische Universität
München 1974

Rebel, A.

Section I : Symposium Paget's disease

Clin. Orthop., 1987, 217: 2-170

Rebel, A., Baslé, M., Pouplard, A., Malkani, K., Filmon, R.,
Lepatezour, A.

Bone tissue in Paget's disease of bone: ultrastructure and
immunocytology. In:

"Proceedings of the Kroc Foundation Conference on Paget's
disease of bone", pp 1104-1114

Arthritis Rheum., 1980, 23 (10)

Rebel, A., Malkani, K., Baslé, M., Bregeon, Ch.

Osteoklast ultrastructure in Paget's disease

Calcif. Tissue Res., 1976, 20: 187-199

Revell, P.A.

Paget's disease of bone. In:

"Pathology of bone", pp 147-167

Springer, Berlin, Heidelberg, 1986

- Ringe, J.D., Becker, K.
Osteoporoseentwicklung bei Heparinlangzeittherapie
Med. Monatsschr. Pharm., 1985, 8: 80-83
- Rolle, M., Mayr, A.
Paramyxoviridae. In:
"Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre", 4. Aufl.,
pp 453-478
Enke, Stuttgart 1978
- Sass, B., Montali, R.J.
Spontaneous fibro-osseous lesions in aging female mice
Lab. Anim. Sci., 1980, 30: 907-909
- Schmorl, G.
Über Ostitis deformans Paget
Virchows Arch. (A), 1932, 283, 694-751
- Schulz, A.
Ultrastrukturpathologie der Knochentumoren
Fischer, Stuttgart, New York, 1980
- Schulz, A., Dellig, G., Ringe, J.-D., Ziegler, R.
Paget's disease of bone
Ultrastructure and cytogenesis of osteoclasts
Virchows Arch. (A), 1977, 376: 309-328
- Scott, B.L., Glimcher, M.J.
Distribution of glycogen in osteoblasts of the fetal rat
J. Ultrastruct., 1971, Res. 36: 565-586
- Seaman, W.E., Gindhart, T.D., Greenspan, J.S., Blackman, M.A., Talal, N.
Natural killer cells, bone, and the bone marrow: studies in estrogen-treated mice and in congenitally osteopetrotic (mi/mi) mice
J. Immunol., 1979, 122: 2541-2547
- Seret, P., Baslé, M.F., Renier, J.C., Saint-Andre, J.P., Bertrans, G., Audran, M.
Sarcomatous degeneration in Paget's bone disease
J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1987, 113 (4): 392
- Silberberg, M., Silberberg, R.
Age linked modification of the effect of estrogen on joints and cortical bone of female mice
Gerontologia, 1970, 16 (4): 201-211

- Silberberg, M., Silberberg, R.
Steroid hormones and bone. In:
"The biochemistry and physiology of bone"
(Ed.: Bourne, G.H.)
Vol.III Development and Growth, 2nd ed, pp 401-483
Academic Press, New York, London, 1971
- Singer, F.R., Mills, B.G.
The etiology of Paget's disease of bone
Clin. Orthop., 1977, 127: 37-42
- Sissons, H.A.
Paget's disease of bone. In:
"Bones and joints"
(Ed.:Ackerman, L.V., H.J.Spjut, M.R.Abell), pp 146-156
Williams a. Wilkins, Baltimore 1976b
- Sokoloff, L.
Articular and musculoskeletal lesions of rats and mice. In:
"Pathology of laboratory rats and mice"
(Ed: Cotchin, E., Roe, F.J.C.), pp. 373-390
Blackwell Scientific Publications, Oxford, Edingburgh, 1967
- Staats, J.
Standardized nomenclature for inbred strains of mice: eighth
listing
Cancer Res., 1985, 45: 945-977
- Strickberger, S.A., Schulman, S.P., Hutchins, G.M.
Association of Paget's disease of bone with calcific aortic
valve disease
Am. J. Med., 1987, 82 (5): 953
- Symposium: Paget's disease of bone
Clin. Orthop., 1987, 217: 2-170
- Takahashi, T., So, S., Wang, D., Takahashi, K., Kurihara,
N., Kumegawa, M.
Phagozytosis of different matrix components by different
cell types at bone-forming sites in cultured mouse calvariae
Cell Tissue Res., 1986, 245 (1): 9-17
- Thomson, B.A., Mundy, G.R., Chambers, T.J.
Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic
cells to stimulate osteoclastic bone resorption
J. Immunol., 1987, 138 (3): 775
- Tizard, I.R.
Zelluläre Grundlagen der Immunreaktion. In:
"Einführung in die veterinärmedizinische Immunologie"
pp 71-99
Parey, Berlin , Hamburg, 1981

Tonna, E.A.

An electron microscopic study of osteocyte release during osteoclasts in mice of different ages
Clin. Orthop., 1972, 87: 311-317

Vaughan, J.M.

The effects of irradiation on the skeleton
Clarendon Press, Oxford, 1973

Walton, M., Elves, M.W.

Bone thickening in osteoarthritis. Observation of an osteoarthritis-prone strain of mouse
Acta Orthop. Scand., 1979, 50 (5): 501-506

Ward, J.M., Goodman, D.G., Squire, R.A., Chu, K.C., Linhart, M.S.

Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging (C57BL/6N x C3H/HeN)F1 (B6C3F1) mice
J. Natl. Cancer Inst., 1979, 63 (3): 849-854

Weiss, E.

Harnorgane: Niere. In:
"Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere" (Ed.: Dahme, E., E.Weiss), 4.Aufl., pp 236-264
Enke, Stuttgart, 1988

Wilder-Smith, C.H., Raue, F., Holz-Gottswinter, G., Ziegler, R.

Procollagen-III peptide serum levels in Paget's disease of the bone
Klin. Wochenschr., 1987, 65 (4): 174-178

Wilhelmi, G., Ochsner, K., Witzemann, E.

Ätiopathogenetische Bedeutung von Knochenveränderungen bei der spontanen Gonarthrose der Maus
Z. Rheumatol., 1986, 45 (1): 7-15

Yamasaki, K., Itakura, C.

Osteosclerosis in aged ICR- mice
Jpn.J. Vet. Sci., 1985, 47 (5): 799-802

Ziegler, R., Frank, K.

Diagnostik bei Morbus Paget des Skelettes
Dtsch. Med. Wochenschr., 1988, 113 (3): 100-105

Literaturtabelle 1 a Beschreibung Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei der Maus in der Literatur
(Ergänzung der Literaturtabelle von Luz 1980)

Stamm unters.	Alter	Behandlung	Knochen Korrelation untersucht	betr.Knochen- abschnitt	Befund	Häufigkeit	Bezeichnung	Literatur
NBT w	mw=16 Monate	Knochen- sarkom 15/59 = 50%	Femur Tibia	Mark und Kortikalis	(nicht vergleichbar mit "Knochenhyperplasie" a) Ruhend: Ersatz des Markes durch Kortikalis, Mosaikstruktur b) Zellulär: Fibrös, mit Osteoklasten u./oder Osteoblasten	47/52 (90%)	quiescent bone	Miller et al 1943
NBT m	mw=15	1)	Femur Tibia	Mark und Kortikalis	Ähnlich wie bei w aber im allg. weniger ausgedehnt	34/48 (71%)	s.o.	
NBT w	mw=19	Knochen- sarkom 9/54 (17%) Ovarektomie mit 3-5 Wochen	Femur Tibia	Mark und Kortikalis	Geringere Ausdehnung als intakte w	27/54 (50%)		

m = männlich w = weiblich mw = Mittelwert

1) Nach Angaben der Autoren Osteosarkom wegen vorzeitigen Absterbens aus anderer Ursache nicht erlebt

Literaturtabelle 1 b Beschreibung Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei der Maus in der Literatur
(Ergänzung der Literaturtabelle von Luz 1980)

Stamm unters.	Alter	Behandlung	Knochen	betr. Knochen- Korrelation untersucht	histolog. Befund	Häufigkeit	Bezeichnung	Literatur
Swiss w	ab 22-23 max. 25-27	Cystisch hyperplast.	Knie Sternum Rippen	Mark	Herdförmig a) Ersatz d. Markes durch spongiösen Knochen b) Fibröses Mark mit Osteoblasten u. Osteoklasten (Rö.: Fleckig dicht)	max ca. 20%	generalisierte Hyperostosis interna	Cottier 1961 Cottier et al 1964
CF1 w	Lang- zeit- versuch	-	keine Angaben	keine Angaben	Monostisch osteoblastisch resorptive Läsionen	0,4%	monostisch osteo- blastisch resorp- tive Läsionen	Finkel et al 1969
BALB/c	Lang- zeit- ver- such	Zellfreier Extrakt "Sarkom 37"	keine Angaben	keine Angaben	Ähnlich wie Hyperostosis der CFL	keine Angaben		Merwin und Redmon 1969
C57, C3H CBA m/w	2. LJ -	-	Femur Tibia	Epiphyse Diaphyse	Transformation des zel- ligen Markes in ein wei- ches, fibröses Gewebe	3 Fälle (Stamm?)	spontane fibröse Osteitis	Silberberg u. Silberberg 1971

w = weiblich m = männlich

Literaturtabelle 1 c Beschreibung Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei der Maus in der Literatur
(Ergänzung der Literaturtabelle von Luz 1980)

Stamm unters.	Alter	Behandlung	Knochen	betr. Knochen- Korrelation untersucht	histolog. Befund	Häufigkeit	Bezeichnung	Literatur
CF1 W	Lang- zeit- vers.	1)	Knie	Endost Mark	1) Proliferation von Binde- gewebszellen, Osteoblasten, Osteoklasten, Knochenneu- bildung, "Myelofibrosis" 2) Osteosklerose (azellulärer Knochen)	29%	bone dyscrasia	Vaughan 1973 S.8
CF1 W	"alt"	-	keine Angaben	Mark	Fokale Spindelzellhyper- plasie	4 Fälle	simple osteosclerosis	Loutit, Corp, Adran 1976
A, CBA, C57Bl 101	"alt"	-	keine Angaben	keine Angaben	keine Dysplasie			Loutit, Corp, Adran 1976
C3H/H	"alt"	-	keine Angaben	keine Angaben	Fokale Osteosklerose 2)			Loutit, Sansom, Carr 1976
NMRI	über 20 Mo.				siehe Text		Osteodysplasie	Gössner et al 1976

w = weiblich m = männlich

- 1) Autorin sieht ätiologische Beziehungen zum FBJ-Virus, das aus diesem Stamm isoliert wurde
- 2) Interpretation: Höhere Gewebsumsatzrate führt zu vermehrter Knochenneubildung mit milder Osteopetrose

Literaturtabelle 1 d Beschreibung Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei der Maus in der Literatur
(Ergänzung der Literaturtabelle von Luz 1980)

Stamm unters.	Alter	Behandlung	Knochen Korrelation untersucht	betr. Knochen- abschnitt	Befund	Häufigkeit	Bezeichnung	Literatur
B6C3F1 m/w	94-114 Wochen	-	-	Sternum	keine Beschreibung der Histologie	m: 0/2543 w: 25/2522	fibrous osteodystrophia	Ward et al 1979
B6C3F1 m/w	"alt"	-	-	Sternum einige Tibiae	partieller Ersatz des Mark- raumes durch eosinophile Matrix mit fibroblastenähnl. Zellen, Osteoklasten u. nor- malen Markzellen, z.T. Mark- höhle ersetzt d. Netzwerk von dichten Knochen trabekeln	w: 20/40 m: 0/34	spontaneous fibro-osseous lessions	Sass u. Montali 1980
B6C3F1 m/w		3-Chloro- methylnpyri- din Hydro- chlorid		S.O.	S.O.	w: 40/99 m: 0/96	S.O.	
B6C3F1 m/w		Daminozid		S.O.	S.O.	w: 39/89 m: 1/96	S.O.	

w = weiblich m = männlich

Literaturtabelle 1 e Beschreibung Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei der Maus in der Literatur
(Ergänzung der Literaturtabelle von Luz 1980)

Stamm unters.	Alter	Behandlung	Knochen Korrelation untersucht	betr.Knochen- histolog. Befund	Häufigkeit	Bezeichnung	Literatur
ICR m/w	w 300 m 450 Tage	-	Sternum Tibia	Metaphysen Proliferation v. osteog. Gewebe, Ersatz d. Mark- höhle durch Netzwerk von reifen Knochen trabekeln	Sternum: w: 72/80 (90%) m: 69/80 (86%) Tibia: w: 58/73 (79%) m: 62/76 (82%)	osteosclerosis	Yamasaki u. Itakura 1985
CEBA/H w	754 ± 23 Tage	²³⁹ Pu 1,85-18,5 KBq	Sternum Lenden- wirbel, linkes Kniegelenk	mit abnehm. Häufigkeit: Lendenw.: 22% Sternum: 21% Femur: 11% Tibia: 7% Humerus: 3% Radius/ Ulna: 1% Patella: 1%	zelluläre Masse aus poly- hedralen runden fusiformen Zellen ohne geordnetes Muster, darin zahlreiche multinukleäre Osteoklasten und kleine runde Zellen, peripher lamellärer Knochen	early osteosarcoma	Humphreys et al 1987
CEBA/H m	s.o.	-	s.o.	?	s.o.	5/81	s.o.

w = weiblich m = männlich

Literaturtabelle 1 f Beschreibung Hyperostosis-ähnlicher Veränderungen bei der Maus in der Literatur
(Ergänzung der Literaturtabelle von Luz 1980)

Stamm unters.	Alter	Behandlung	Knochen Korrelation untersucht	betr.Knochen- abschnitt	Befund	Häufigkeit	Bezeichnung	Literatur
CD1 m/w	17 Monate	Misoprostol 16000 mcg/ kg/Tag	Sternum Femur mit femoroti- bialem Gelenk	Metaphysen	Bildung von neuen Knochen- trabekeln in dem Markraum begleitet von fibrösem Gewebe zwischen den Trabekeln	Sternum: w: 44/64 m: 6/64 Femur: w: 31/64 m: 1/64	hyperostosis	Dodd u. Port 1987
CD1 m/w	-	(Ovar- zysten)	S.O.	S.O.	S.O.	Sternum: w: 7/196 m: 0/196 Femur: w: 3/196 m: 0/196		

w = weiblich m = männlich

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. A. Luz für die Überlassung des Themas sowie das stete Entgegenkommen und die große Hilfsbereitschaft bei der Betreuung der vorliegenden Arbeit.

Herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Schmahl für die hilfreichen Ratschläge sowie die kritische Durchsicht der Arbeit bedanken.

Frau Dr. B. Murray danke ich für die freundliche Beratung beim elektronenmikroskopischen Teil der Arbeit.

Bei Herrn Professor Dr. W. Gössner bedanke ich mich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Professor Dr. W. Hermanns danke ich für die Übernahme des Themas der vorliegenden Arbeit an seinem Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Nicht zuletzt bedanke ich mich ganz herzlich bei allen technischen Assistentinnen des Institutes für Pathologie für die Herstellung histologischer Präparate, insbesondere Frau E. de Fries für die Anfertigung der Acrylatschnitte und Frau H. Schulze für die Anfertigung der elektronenmikroskopischen Präparate sowie bei allen Mitarbeitern des Institutes für die bereitwillige Unterstützung.

Bei Herrn G. Goddeng möchte ich mich für die fotografischen Arbeiten herzlich bedanken.

Das Material der Arbeit stammt aus Experimenten, die im Rahmen des EG-Assoziationsvertrages "Pathogenesis of late somatic effects of radiation" (Contract No. BI6-D-080-D) durchgeführt wurden.

Lebenslauf

Name	Helga Katharina Pasch
Geburtsdatum	09.11.1953
Geburtsort	Aldekerk, jetzt Kerken
Familienstand	ledig
Schul Ausbildung	01.04.60 - 31.03.65 Volksschule in Aldekerk 01.04.65 - 25.05.73 Gymnasium in Geldern Abitur am 25.05.73
Studium	01.03.74 - 30.09.79 Universität in Bonn Studienfach: Agrarwissenschaften Abschluß: Diplom-Agraringenieur 18.09.79 - 08.07.86 Universität in München Studienfach: Tiermedizin III. Staatsexamen am 08.07.86 Approbation am 27.01.87
Berufliche Tätigkeiten	15.09.73 - 13.04.74 Laborgehilfin im Staatlichen Veterinäruntersuchungsamt in Krefeld 06.02.79 - 31.07.79 Sachbearbeiterin - Aushilfs- angestellte im Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft 01.09.86 - 31.10.87 Wissenschaftl. Hilfskraft in der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in München

